

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Presentaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario en hipertensos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Abad Cardiel

Directores

Arturo Fernández-Cruz
Nieves Martell Claros

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO EN HIPERTENSOS

TESIS DOCTORAL

María Abad Cardiel

2011

PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO EN HIPERTENSOS

Tesanda: María Abad Cardiel
Madrid, 2011

Tesis doctoral dirigida por:
Prof. Arturo Fernández-Cruz
Dra. Nieves Martell Claros

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Quiero expresar mi agradecimiento al Profesor Arturo Fernández-Cruz, Jefe de Servicio de Medicina Interna III, del Hospital Clínico San Carlos, por su confianza al permitirme desarrollar mi labor profesional en un entorno de excelencia.

Mi profundo agradecimiento a la Doctora Nieves Martell Claros, Jefa de Sección de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por la dirección de este trabajo, y por su dedicación y apoyo constante.

Al Doctor Mario Ávila Sánchez-Torija, miembro de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, a la Doctora Beatriz Álvarez-Álvarez médico de atención primaria y colaboradora de la Unidad de Hipertensión, y a la Doctora Maria Dolores Lopez-Eady, personal de investigación de la Unidad, por su ayuda, entusiasmo y su apoyo incondicional en la realización de este estudio.

A Loreto Luque por el interés demostrado en las largas conversaciones sobre la aplicación del análisis estadístico a la práctica clínica, y su dedicación a este estudio, y a la Doctora Cristina Fernández del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por su gran interés y ayuda.

A mis padres, por su ejemplo constante, por su inestimable apoyo y confianza desde el inicio de mi carrera.

A Ricardo, por su apoyo y comprensión.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. HIPERTENSION ARTERIAL (HTA)	9
1.1.1. DEFINICIÓN	9
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	10
1.1.3. LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR	11
1.1.4. CLASIFICACION ETIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	13
1.1.4.1. HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL	13
1.1.4.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA	14
1.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA A SECRECIÓN AUMENTADA DE ALDOSTERONA	16
1.2.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ALDOSTERONA	16
1.2.2. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO	21
1.2.2.1. DESCRIPCIÓN, PREVALENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA	21
1.2.2.2. CLASIFICACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO	23
1.2.2.3. SCREENING: POBLACIÓN DIANA Y MÉTODO	25
1.2.2.3.1. POBLACIÓN DIANA	25
1.2.2.3.2. MÉTODO DE SCREENING	26
1.2.2.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	28
1.2.2.4.1. PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN	28
1.2.2.4.2. CLASIFICACIÓN DEL SUBTIPO	31
1.2.2.4.2.1. PRUEBAS DE IMAGEN	31
1.2.2.4.2.2. PRUEBAS DE LATERALIZACIÓN: TOMA DE MUESTRAS DE VENAS ADRENALES	33
1.2.2.5. TRATAMIENTO ESPECÍFICO	35
1.2.2.5.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	35
1.2.2.5.2. TRATAMIENTO MÉDICO	37
1.2.2.5.2.1. ESPIRONOLACTONA	37
1.2.2.5.2.2. EPLERENONA	37
1.2.2.5.2.3. OTROS AGENTES	38

1.2.2.5.3. NUEVOS TRATAMIENTOS: ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	38
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	40
3. PACIENTES Y MÉTODOS	43
3.1. PACIENTES	44
3.2. MÉTODOS	45
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
4. RESULTADOS	52
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.	53
4.1.1. PERFIL CLÍNICO Y MOTIVO DEL ESTUDIO.	53
4.1.2. COMPARACIÓN CON HIPERTENSOS ESENCIALES SEGUIDOS EN LA UNIDAD DE HTA.	55
4.1.3. DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS Y DEL ESTUDIO ETIOLÓGICO.	59
4.1.3.1. IONOGRAMA SANGUÍNEO Y URINARIO, PERFIL HORMONAL.	59
4.1.3.2. DIAGNÓSTICO TÉCNICAS DE IMAGEN.	61
4.1.3.3. DIAGNÓSTICO FINAL: RESULTADOS DE LAS TOMAS DE MUESTRAS ADRENALES, CONCORDANCIA ENTRE PRUEBAS DE IMAGEN Y ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN POR DIAGNÓSTICO SIMPLIFICADO.	65
4.2. POBLACIÓN HIPERTENSA CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: COMPARACIÓN ENTRE PRESENTACIÓN ATÍPICA FRENTE A TÍPICA.	72
4.2.1. EPIDEMIOLOGÍA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS.	72
4.2.2. ESTUDIO ESPECÍFICO: IONOGRAMA, NIVELES HORMONALES, DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.	76

4.2.3. COMPARACIÓN DEL PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	81
4.3. FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ASOCIADOS A LAS DISTINTAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.	85
5. DISCUSIÓN	88
6. CONCLUSIONES	113
7. BIBLIOGRAFÍA	116

INTRODUCCIÓN

1.1. HIPERTENSION ARTERIAL (HTA).

La hipertensión arterial (HTA) es probablemente el problema de salud pública más importante en los países desarrollados. Es el factor de riesgo modificable de la enfermedad cardiovascular de mayor relevancia por su elevada frecuencia. Es asintomática, fácil de detectar y, casi siempre, fácil de tratar; además se asocia a incapacidad, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura si no recibe tratamiento.

La trascendencia sociosanitaria de este parámetro biológico se fundamenta en la relación continua y positiva entre los niveles de presión arterial (PA) y la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular (1) (2) (3).

1.1.1. DEFINICIÓN.

La relación entre la PA y la enfermedad cardiovascular es continua de tal forma que no existe un valor concreto de PA por encima del cual comience el riesgo, al menos hasta 115/75mmHg (3), por tanto, la definición de HTA es arbitraria, pero necesaria por razones pragmáticas para el manejo y tratamiento del paciente. Desde el punto de vista conceptual, HTA sería aquella situación en la que fuese más beneficiosa la intervención que la abstención terapéutica (4).

La HTA supone la elevación crónica de la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) o de ambas. En la tabla 1 se exponen los valores de PA que definen operativamente la HTA en los adultos, según los criterios de la guía europea para el manejo de la HTA de 2007 (5).

El diagnóstico de HTA corresponde a unos valores de $PAS \geq 140$ mmHg y/o de $PAD \geq 90$ mmHg estableciéndose distintos grados o estadios en función de los niveles de PA, estas cifras son válidas para un paciente que ni esté recibiendo medicación antihipertensiva ni se encuentre en la fase aguda de una enfermedad (2).

Tabla 1 Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial según las guías europeas de 2007, ESH/ESC (5).

Definiciones	PAS		PAD
Presión arterial óptima	< 120 mmHg	y	< 80 mmHg
Presión arterial normal	120-129 mmHg	y/o	80-84 mmHg
Presión arterial normal alta	130 - 139 mmHg	y/o	85 – 89 mmHg
Hipertensión grado 1	140 – 159 mmHg	y/o	90 – 99 mmHg
Hipertensión grado 2	160 – 179 mmHg	y/o	100 – 109 mmHg
Hipertensión grado 3	≥ 180 mmHg	y/o	≥ 110 mmHg
HTA sistólica aislada	≥ 140 mmHg	y	< 90 mmHg

* La presión definitoria será la más elevada.

** La hipertensión sistólica aislada debe ser también clasificada en grados 1, 2, 3 de acuerdo a los rangos indicados.

La definición de una presión arterial normal elevada (TABLA 1) incluye valores que pueden considerarse como elevados (es decir, hipertensión) en sujetos con alto riesgo cardiovascular añadido, pero que son aceptables en individuos con menor riesgo. El umbral real de la hipertensión es pues, flexible según el perfil de riesgo cardiovascular global individual.

En todas las edades, el diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

La HTA es uno de los principales desafíos para la salud pública por el riesgo cardiovascular que conlleva y por su elevada prevalencia. Se estima que en todo el mundo existen mil millones de hipertensos (6), y que en los próximos quince años aumentará su prevalencia en un 60% (7). Dentro de una población influye la genética, pero sobretodo factores relacionados con el estilo de vida.

La PA aumenta con la edad, aunque la PAS y la PAD presentan comportamientos diferentes. La PAS aumenta de forma continua y prácticamente indefinida, mientras que la PAD se eleva progresivamente hasta la quinta década de vida, y disminuye posteriormente de forma ligera. Debido al comportamiento divergente entre PAS y PAD, a partir de la quinta-sexta década de la vida se observa un aumento en la incidencia de HTA sistólica y un incremento en la presión de pulso definida como la diferencia entre PAS y PAD (8). Así, a los 75 años casi el 90% de la población es hipertensa (9).

La prevalencia de la HTA en España en población general adulta es del 35% (10), aunque en mayores de 60 años alcanza hasta el 68,3% (11). En el estudio de mayores de 60 años, publicados en el año 2002, sólo el 65% de los hipertensos conocía su diagnóstico, estando el 85% de ellos tratados (lo que corresponde al 55% de la población hipertensa). De los que reciben tratamiento farmacológico se consigue el control en el 29,5%, es decir, sólo se controla el 16,3% de la población hipertensa (11). En estudios posteriores realizados para valorar el control de la hipertensión en atención primaria se objetivó una mejora en el control ($PA < 140/90 \text{ mmHg}$) de los pacientes, alcanzando el control hasta en el 38,8% de los hipertensos tratados farmacológicamente atendidos en atención primaria (12). Cuando el grado de control se valora mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial los datos de control casi se duplican las cifras, alcanzando el 51,6% (13). La distribución por sexos es la descrita en otras poblaciones. La HTA es más frecuente en los varones en la edad adulta, pero a partir de la sexta década de la vida la prevalencia en las mujeres supera a la de los varones (14), (15).

La importancia de la PAS como factor de riesgo cardiovascular ha sido infravalorada durante décadas, pero en la actualidad se reconoce que la PAS es el principal factor pronóstico de morbilidad cardiovascular especialmente en los pacientes de edad avanzada (16). La correlación entre la PA y la mortalidad cardiovascular es más intensa para la PAS que para la PAD. El riesgo ocasionado por la HTA sistólica aislada y por la presión de pulso es un determinante principal en el pronóstico del paciente hipertenso, sobre todo en los mayores de 60 años (8), (17).

1.1.3. LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Se considera factor de riesgo vascular a aquella característica o hábito que se asocia con una mayor predisposición para el desarrollo de enfermedad, aunque no esté causalmente relacionado con dicha enfermedad. El concepto de factor de riesgo vascular procede de la década de los sesenta.

Entre 1930 y 1950 comenzaron a publicarse estudios en los que se observaba que las personas que padecían un infarto agudo de miocardio eran preferentemente varones y presentaban una concentración de colesterol y de PA más elevada que las que no lo padecían. En el año 1948 se inició el estudio Framingham con el reclutamiento de más de 4000 varones y mujeres de entre 39 y 59 años de edad.

El primer análisis se realizó en 1957, tras cuatro años de seguimiento completo del 90% de la población incluida, y demostró que la aparición de enfermedad coronaria era más frecuente en los varones y se veía favorecida por la presencia de HTA, obesidad, hipercolesterolemia y el tabaquismo. Datos similares se obtuvieron en estudios europeos, como el MONICA, realizado en Alemania con 2087 personas seguidas durante 8 años (18).

La evidencia científica ha establecido claramente el carácter de factor de riesgo de primer orden que supone la HTA, que además se suele asociar a otros factores de riesgo como la diabetes, la dislipemia o la obesidad, generando la combinación de estos factores un riesgo cardiovascular muy elevado.

La HTA en edades avanzadas es también un factor de riesgo de gran importancia, habiéndose demostrado de forma clara el beneficio de tratarla incluso en mayores de ochenta años de edad (19). El mejor control tensional de los enfermos hipertensos ha demostrado ser beneficioso, reduciendo la morbimortalidad cardiovascular (20).

Los principales beneficios clínicos son la reducción drástica del riesgo de ictus, y de insuficiencia cardiaca, así como de cardiopatía isquémica. Una reducción del 10-12 mmHg en la PA sistólica y de 5-6 mmHg en la diastólica confiere una reducción del riesgo de ictus del 38%, de insuficiencia cardiaca del 50% y del 16% para cardiopatía isquémica, sólo unos años tras el inicio de tratamiento (21). Aunque la disminución de la incidencia de la cardiopatía isquémica sólo es del 15% en 5 años, esto puede deberse tanto al escaso porcentaje de éxito en la reducción de las cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg, como al corto seguimiento que se realiza en la mayoría de estudios; extremo este último puesto de manifiesto en el estudio de Framingham, donde se demostró que en el grupo de hipertensos tratados durante dos décadas se redujo un 60% la morbimortalidad coronaria respecto al grupo no tratado (22).

1.1.4. CLASIFICACION ETIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Para una aproximación teórica se puede realizar una clasificación etiológica, realizando una división simple de la población hipertensa. Así se pueden definir dos grupos en la población hipertensa:

- 1) HTA Esencial o primaria, en la que se produce un aumento en las cifras de presión arterial sin causa orgánica conocida.
- 2) HTA Secundaria, en la que existe un mecanismo identificable (4) que provoca una elevación de la presión arterial.

1.1.4.1. HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.

Es el tipo más frecuente, se estima que supone hasta el 90% de los casos. El aumento en las cifras de presión arterial no puede atribuirse a una causa identificable, principal o única, sino que se ha asociado a la historia familiar, a la obesidad, a la resistencia a la insulina, a alteraciones en la bomba sodio/potasio.... Su estudio ha

permitido la identificación de factores de riesgo modificables. Tras confirmar el diagnóstico de HTA, se procede a realizar un estudio para determinar:

- El grado de repercusión visceral de la HTA: búsqueda de lesión en órgano diana.
- La existencia de factores de riesgo cardiovascular asociados.
- Presencia de síntomas y signos de HTA secundaria.

Si tras la realización de este estudio no se encuentran datos sugerentes de una HTA secundaria afirmaremos que el paciente tiene una HTA esencial, estableciéndose el diagnóstico por exclusión.

1.1.4.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA.

Es aquella en la que podemos identificar una causa subyacente. Su prevalencia se estima entre un 5-10% de los hipertensos (6), y su importancia radica en que tras su detección, en muchas ocasiones puede incluso curarse la HTA al aplicar una terapia dirigida a la corrección de la alteración fisiopatológica que la origina o al menos que se pueda controlar mejor al paciente mediante la prescripción de un tratamiento específico.

Las posibles etiologías son (23):

-Enfermedades renales:

parenquimatosa, vascular, tumores productores de renina, retención primaria de sodio (síndrome de Liddle), volumen intravascular aumentado.

-Enfermedades endocrinas:

acromegalia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, patología de la corteza adrenal (Síndrome de Cushing, Aldosteronismo primario, exceso aparente de mineralocorticoides), o de la médula adrenal (feocromocitoma, síndrome carcinoide).

-Hormonas o fármacos exógenos.

-Causas neurológicas:

Hipertensión intracraneal, quadriplejia, síndrome de Guillain-Barré, disautonomía familiar, idiopática o primaria.

- Síndrome de la apnea obstructiva del sueño.
- Estrés agudo relacionado a HT secundaria.
- Enfermedades de la aorta: rigidez aórtica, coartación de aorta.
- HTA inducida por el embarazo.
- HTA sistólica aislada debido al aumento de gasto cardíaco.

1.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA A SECRECIÓN AUMENTADA DE ALDOSTERONA.

La enfermedad se describió por primera vez en los años 50. El médico internista polaco Litynski describió el cuadro clínico en 1953, pero el americano Conn tuvo más repercusión cuando en 1955 publicó un caso que describía un síndrome caracterizado por hipertensión, hipokalemia y alcalosis metabólica producidas por una secreción aumentada de aldosterona con una actividad plasmática de renina suprimida (24).

1.2.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ALDOSTERONA.

La aldosterona es la principal y más potente hormona mineralocorticoide en el ser humano. Se sintetiza en la corteza de la glándula adrenal a partir del colesterol, que es sintetizado desde acetato, o captado desde el colesterol plasmático, (25). Es la responsable fisiológica del balance electrolítico a nivel renal, de glándulas salivares, sudoríparas y del aparato gastrointestinal. A nivel renal tiene una importante función en la regulación de la retención de sodio y la excreción de potasio (26). En el concepto evolutivo, la aldosterona es la hormona que permite la supervivencia en un medio con pequeñas cantidades de sodio, actuando a nivel cardíaco, cerebral y renal (27).

La enzima que cataliza el paso final de la síntesis de aldosterona es la 11- β -hidroxilasa (CYP11B2) en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, desde deoxicorticosterona y su actividad está regulada por unos factores estimulantes, principalmente por la angiotensina II y el nivel de potasio sérico, y más débilmente por el sodio y la ACTH (26), sobre todo en situación de depleción salina. Otros factores pituitarios que pueden participar en la regulación de la aldosterona son péptidos derivados de la pro-opio-melanocortina como la beta-endorfina, la gamma-MSH, la alfa-MSH (25). También la serotonina, la noradrenalina, la endotelina y el óxido nítrico participan en la regulación de la aldosterona (28).

Entre los factores que inhiben la secreción de aldosterona se encuentra la actividad dopaminérgica, el péptido natriurético arterial (PNA) -tanto de forma directa

como indirecta al inhibir la producción de renina- (25). La adrenomodulina, péptido sintetizado en la médula adrenal, actúa de forma paracrina, inhibiendo la secreción de la aldosterona.

Se ha demostrado que la aldosterona tiene efectos rápidos, mediante fosforilación de factores de transducción, además de los genómicos, más conocidos (29). Estos efectos se han demostrado por la modificación de parámetros hemodinámicos durante la infusión de aldosterona simultánea con un cateterismo cardiaco entre el momento basal y los 3 y 10 minutos (30).

La aldosterona interactúa con receptores intracelulares citosólicos específicos, que se traslocan al núcleo, formando dímeros que se unen en la región promotora de los genes diana para iniciar la transcripción. Al receptor de los mineralocorticoides se pueden unir con la misma afinidad tanto la aldosterona como el cortisol, y depende de la expresión tisular de la enzima inactivadora del cortisol (11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2) para que la activación se produzca exclusivamente por la aldosterona (31). Existen evidencias que sugieren que un miembro de la vía de las quinasas Serín-Treonina, la quinasa regulada por los glucocorticoides séricos (SGK), regula la actividad del canal epitelial del sodio. Los mineralocorticoides parecen modular directamente la transcripción del gen de SGK. El mRNA se estimula rápidamente por los mineralocorticoides pero la activación del receptor ligando produce en una fase temprana, un aumento de la actividad de los canales de sodio preexistentes, y en fase tardía, una sobreexpresión del número de canales. Además de la acción sobre los canales de sodio en la membrana apical de las células epiteliales, la aldosterona también parece aumentar la actividad de la bomba sodio/potasio ATPasa en la membrana basolateral de las células tubulares distales. Es más, existen efectos rápidos producidos en 2-10 minutos que no son inhibidos por los antagonistas de los mineralocorticoides (espironolactona) (26).

Además produce disfunción endotelial (32), y este efecto deletéreo se ha estudiado tanto en cultivos de células endoteliales, como en animales de laboratorio (ratones) a nivel bioquímico, y se ha demostrado que la aldosterona puede inhibir la expresión de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que produce una disminución del óxido nítrico libre dependiente de endotelio, y un aumento del estrés

oxidativo. Estos efectos revierten tras el tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides (33). La aldosterona aumenta la expresión en la musculatura lisa vascular y en células endoteliales del inhibidor del plasminógeno activado (PAI-1), reduciendo la fibrinólisis (34).

La aldosterona también está implicada en la síntesis de colágeno, produciendo remodelación vascular y fibrosis miocárdica, en un proceso independiente de su efecto sobre la presión arterial. Se ha descrito, en cultivos de fibroblastos humanos cardíacos, que aumenta la elastogénesis por una vía independiente de su receptor específico (35). Los mecanismos dependientes del receptor de mineralocorticoides, que subyacen a la inflamación vascular y a la fibrosis cardíaca, a través del estrés oxidativo, la inflamación y el remodelado tisular precoz están en estudio a nivel molecular, lo que está permitiendo identificar varias cascadas de señalización tisular (36). La aldosterona activa la expresión de genes que participan en fibrosis vascular, inflamación y calcificación en cultivos de células de músculo liso vascular humanas (31).

Además, se cree que la aldosterona juega un papel importante en el metabolismo, con efectos directos sobre la célula β pancreática (37), y sobre la señalización de la insulina (38). Un exceso de aldosterona tiene efectos metabólicos desfavorables que contribuyen mediante la disfunción endotelial al síndrome metabólico, que ejerce su efecto a su vez en el desarrollo de la HTA refractaria y de la enfermedad cardiovascular (39). La importancia de la aldosterona en el síndrome metabólico se ha puesto de relieve puesto que existen estudios que demuestran, que en pacientes obesos, el tejido adiposo libera ciertas moléculas que tienen capacidad de estimular la secreción de aldosterona adrenal de forma independiente de la carga salina, y esto produce una activación de la señalización de los receptores mineralocorticoides. Esto puede explicar la elevada sensibilidad que presentan los pacientes obesos con síndrome metabólico (27).

La aldosterona es el producto final del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina es un enzima secretada por las células del aparato yuxtaglomerular en respuesta al estímulo de la depleción de sodio (detectada por las células de la mácula densa) y la hipovolemia, y es inhibida por la expansión intravascular. La renina activa el angiotensinógeno, que es una alfa-2-globulina sintetizada en el hígado,

convirtiéndolo en angiotensina I, un decapeptido con poca acción biológica, que es capaz de transformarse en angiotensina II, un octapeptido, tras la acción de la enzima convertidora de la angiotensina. La angiotensina II posee una potente acción vasoconstrictora, estimula la fibrogénesis a nivel vascular y cardiaco, inactiva al óxido nítrico (mediante disfunción endotelial y proliferación del músculo liso) y es protrombótica al inhibir la fibrinólisis (32); es uno de los principales factores estimulantes de la secreción de aldosterona. Es transformado por medio de la angiotensinasa A en un heptapeptido llamado angiotensina III que posee sólo el 20% del poder vasoconstrictor de la angiotensina II, aunque mantiene similar capacidad para la estimulación de secreción de aldosterona.

La infusión de aldosterona en un individuo sano produce un aumento inicial de la presión arterial que se debe a la retención hidrosalina producida a través del efecto del receptor citoplasmático de mineralocorticoides sobre las células epiteliales del túbulo distal y colector. La sobreexpresión de canales de sodio aumenta su reabsorción. El aumento de presión arterial permite una natriuresis por presión, que junto con la liberación de factores natriuréticos inducen la excreción del exceso de sodio y reduce la expansión de volumen inicial, a pesar de que el exceso de aldosterona persista. Sin embargo, la presión arterial continúa elevada a pesar de que el volumen se mantenga, correlacionándose con una subida de las resistencias vasculares periféricas. Una hipótesis es que la aldosterona aumenta el sodio intracelular mediante factores circulantes ouabain-like que inhiben las bombas celulares del sodio. El aumento de sodio intracelular altera el metabolismo celular del calcio, lo que aumenta la contracción tónica del músculo liso vascular. A pesar de esta hipótesis, existen datos contradictorios en estudios en humanos, como que el efecto de la infusión de aldosterona durante 14 días, mejora la vasodilatación mediada por óxido nítrico dependiente de endotelio en las arterias braquiales de varones sanos, aunque los autores creen que se puede deber a que este efecto beneficioso se presente sólo en pacientes con endotelio indemne y a la duración limitada del estudio (40).

También se ha propuesto que la aldosterona sensibiliza los lechos vasculares periféricos hacia vasoconstrictores como la angiotensina II y la norepinefrina, mediante una sobrerregulación a nivel del receptor. La aldosterona puede aumentar el cAMP intracelular por una vía no genómica -dependiente de calcio- que facilita la contracción

de las células de músculo liso. Además, se han localizado receptores de endotelina, un potente vasoconstrictor, en la zona glomerulosa de la glándula adrenal donde se sintetiza la aldosterona y puede que estén involucrados en un control paracrino de la producción de aldosterona. Otros hallazgos de interés es que se han localizado fuentes extraadrenales de aldosterona, como son la producción local en el corazón y en los vasos (41).

En el individuo sano la aldosterona mantiene un balance óptimo entre sus efectos que permiten mantener el sistema vascular saludable. Sin embargo, cuando éste está dañado, los efectos beneficiosos de la aldosterona se pierden, siendo predominantes los efectos deletéreos para el sistema vascular, produciendo disfunción orgánica (29).

1.2.2 HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

1.2.2.1 DESCRIPCIÓN, PREVALENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA.

El hiperaldosteronismo primario es la causa de HTA secundaria endocrinológica más frecuente (42). Bajo este epígrafe se conocen una variedad de alteraciones caracterizadas por una producción inapropiadamente elevada de aldosterona, relativamente autónoma del sistema renina-angiotensina-aldosterona y que no se suprime con la sobrecarga de sodio (43). Esta sobreproducción de aldosterona produce daño en el sistema cardiovascular, supresión de los niveles de renina plasmática, hipertensión, retención de sodio y excreción de potasio, que produce hipokalemia. Si se consigue identificar una sobreproducción de aldosterona unilateral, bien por un adenoma de Conn o según algunos autores incluso por una hiperplasia unilateral se puede ofertar al paciente una curación mediante su extirpación quirúrgica (44).

Durante la última década se ha producido un aumento muy importante en cuanto al conocimiento de esta enfermedad. Tras la descripción inicial del Dr. Jerome Conn en 1955 (24), la comunidad científica asumió que el hiperaldosteronismo primario era una enfermedad extremadamente rara, que se sospechaba sólo ante la presencia de hipokaliemia y que se caracterizaba por una evolución benigna.

Actualmente se sabe que en realidad la prevalencia del hiperaldosteronismo primario es mucho más elevada que la previamente aceptada, que era de menos del uno por ciento de la población hipertensa, y se asume que en consultas especializadas puede ser superior al 10% (45). Si se considera que en Europa un tercio de la población actual es hipertensa, entre un 1,5-3% de la población general europea padece un hiperaldosteronismo primario (46). La prevalencia de hiperaldosteronismo en España que se ha comunicado está entre el 5,1 y 6% (47) (48), en unidades de medicina interna y cardiología.

Se puede considerar al hiperaldosteronismo primario por adenoma solitario como la causa endocrinológica curable mediante cirugía más frecuente de hipertensión arterial secundaria, en pacientes nuevos referidos a unidades de centros terciarios. Esta

elevada prevalencia debe verse reflejada en los protocolos de estudio de dichas unidades (49).

La hipokaliemia ha pasado de ser considerada la condición diagnóstica imprescindible, a ser descrita en las series más recientes, sólo entre un 9-37% de los casos de hiperaldosteronismo (50). Así, el cuadro clínico más frecuente es el hipertenso normokaliémico. Algunos estudios encuentran una variación en la prevalencia de hipokalemia según sea adenoma productor de aldosterona, próxima al 50%, y los casos de hiperaldosteronismo idiopático en donde apenas alcanza el 17% (51).

La importancia del diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se debe no sólo a su prevalencia, sino también a que una exposición prolongada a concentraciones plasmáticas inadecuadamente elevadas de aldosterona se asocia con mayor estrés oxidativo, remodelado cardiovascular, hipertrofia y fibrosis. Esto se traduce en la mayor morbimortalidad cardiovascular que los pacientes con hiperaldosteronismo tienen con respecto a pacientes hipertensos esenciales pareados para edad y sexo, para el mismo nivel de presión (52).

El hiperaldosteronismo primario se asocia con alteraciones a nivel cardíaco, tanto en el llenado del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, como en el alargamiento del intervalo PQ, y en alteraciones en las propiedades densitométricas y de ultrasonidos de la pared de ventrículo izquierdo, aunque la función sistólica esté preservada (49). Se ha descrito una mayor hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con hiperaldosteronismo primario respecto a pacientes con HTA vascularrenal e HTA esencial (53). A nivel vascular, presenta mayor rigidez de los grandes vasos y remodelado de las arterias de resistencia (54), que se objetiva mediante la mayor velocidad de la onda de pulso incluso tras ajustar por factores potencialmente confundentes (55) (56). A nivel renal, los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen una excreción urinaria de albúmina mayor que pacientes con HTA esencial ajustado por variables potencialmente confundentes, con un mayor porcentaje de pacientes que presentan microalbuminuria (57) (58) e hiperfiltración glomerular reversible tras tratamiento específico (58). Igualmente se ha documentado una mayor frecuencia de casos de síndrome metabólico (49). También se ha descrito que estos pacientes tienen un grosor íntima-media mayor que pacientes hipertensos con HTA

esencial de gravedad similar (59), y una velocidad de onda de pulso y un augmentension index mayor que pacientes con HTA esencial (56).

El perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con hiperaldosteronismo es de mayor gravedad que el esperable por los niveles de presión, con una odds ratio respecto a pacientes con HTA esencial, de 4,2 para ictus, 6,5 para infarto de miocardio no fatal y de 12,1 para fibrilación auricular (52). La prevalencia de eventos cardiovasculares es elevada, hasta en el 16,3% (ángor, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y angioplastia coronaria) y en un 5,2% de los pacientes con arritmias ventriculares (60).

El diagnóstico temprano del hiperaldosteronismo primario aumenta la probabilidad de obtener un resultado terapéutico óptimo (54). En defensa de esta afirmación se ha demostrado que la duración de la hipertensión es uno de los predictores negativos para la curación después de la adrenalectomía unilateral de un adenoma productor de aldosterona, lo que sugiere que la exposición durante un largo periodo de tiempo a concentraciones elevadas de aldosterona produce modificaciones estructurales no reversibles, probablemente en los vasos de resistencia, que mantienen la hipertensión tras la cirugía, aunque se acompañe de normalización de la kaliemia y de un mejor control de la presión arterial, y probablemente de un mejor pronóstico. En los casos en que no se valore la cirugía, bien por el elevado riesgo quirúrgico, bien por tratarse de una entidad no subsidiaria de la misma, la utilización de tratamiento médico específico se acompaña de una mejora del pronóstico (50). La obtención de un diagnóstico etiológico que permite un tratamiento específico, bien quirúrgico, bien farmacológico, supone un beneficio clínico claro para la salud cardiovascular de los pacientes a largo plazo, según un estudio de seguimiento a siete años (61).

1.2.2.2 CLASIFICACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

La guía de consenso de la sociedad de endocrinología subdivide los casos de hiperaldosteronismo primario entre los producidos por un adenoma adrenal, hiperplasia adrenal uni o bilateral, y la entidad más rara de aldosteronismo remediable por glucocorticoides (45), aunque algunos autores defienden que entre los extremos del

verdadero adenoma solitario y la hiperplasia bilateral micronodular (también llamado hiperaldosteronismo idiopático) existe un continuum patológico con entidades intermedias (62).

A nivel morfológico se ha descrito que el adenoma productor de aldosterona es un nódulo pequeño, de menos de 2 cm de diámetro y menos de 4 gramos de peso, histológicamente con células propias de la zona fasciculada, células mixtas y células compactas. La descripción anatomopatológica clásica del adenoma es la presencia de una arquitectura irregular, con pleomorfismo celular, núcleo agrandado y aumento de la cromatina nuclear. Está pendiente de confirmación que los tumores con morfología más próxima a la zona glomerulosa respondan a angiotensina, mientras que cuando tienen apariencia similar a la de la zona fasciculada no. En la hiperplasia bilateral la descripción más frecuente es que la zona glomerulosa se distribuye como una banda subcapsular continua que se extiende a la zona fascicular (63). Estas descripciones dicotómicas conviven con la descripción de casos de hiperplasia nodular unilateral y con estudios de clonalidad y red microvascular, en los que se demuestran diferencias entre las lesiones benignas y malignas, pero no dentro de las primeras, es decir, entre hiperplasias simples, nodulares y adenomas, aunque los adenomas tienen un mayor porcentaje de monoclonalidad, y mayor proliferación celular frente a las hiperplasias en las que predomina la policlonalidad siendo la heterogeneidad una característica de ambas lesiones (64). Estos hallazgos concuerdan con el estudio sobre la sensibilidad de la biopsia adrenal en el que se valoró el diagnóstico anatomopatológico, obtenido sin acceso a los datos clínicos, es decir, de forma ciega, de 36 biopsias adrenales que correspondían a pacientes con hiperaldosteronismo. Los casos de adenoma fueron 21 y en el 76,2% el diagnóstico fue exacto (concordante con el estudio clínico y de la pieza quirúrgica completa); de las 15 muestras que correspondían con hiperplasias, sólo el 40% fueron correctamente diagnosticadas, mientras que el otro 40% fueron catalogadas como compatible con adenoma y el 20% restante como glándulas normales (65). Esto implica que incluso anatomopatológicamente no está clara la diferenciación entre hiperaldosteronismo idiopático y aldosteronoma en un porcentaje elevado de casos estudiados con biopsias. Existen descripciones de casos con una importante heterogeneidad en cuanto a la morfología y a la funcionalidad dentro del hiperaldosteronismo primario (66).

Otros autores defienden una aproximación más práctica del problema, dividiendo los casos entre los curables mediante cirugía (aquellos con producción unilateral constatada de aldosterona, ya sean adenomas o hiperplasias unilaterales) y los que no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico (49).

1.2.2.3 SCREENING: GRUPOS DIANA Y MÉTODO.

1.2.2.3.1 POBLACIÓN DIANA.

Tras la aceptación generalizada de la comunidad científica de que la hipokaliemia no es una condición imprescindible para el diagnóstico de hiperaldosteronismo, la población que debe de ser evaluada todavía está en debate (42).

Puesto que se conoce que ciertos grupos de pacientes tienen una mayor prevalencia de hiperaldosteronismo, éstos con probabilidad pretest más elevada, deberían ser los estudiados. A continuación se hace una relación de ellos:

- HTA moderada/severa (67):
 - Existe una relación directa entre la severidad de la PA y la prevalencia de hiperaldosteronismo:
 - en HTA grado 1 = 2%
 - en HTA grado 2 = 8%
 - en HTA grado 3 = 13%
- HTA refractaria (68).
 - Prevalencia entre un 17 y un 23%
- HTA asociada a hipokaliemia, espontánea o inducida por diuréticos (43) (69) (70).
- HTA asociada a incidentaloma adrenal (69).
 - Mediana 2% (rango 1,1-10%)
- HTA asociada a antecedentes familiares de HTA de inicio temprano ó a ictus a edad temprana (<50 años) (69).
- En familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario (45).

Otros autores también consideran oportuno el estudio en (49):

- Pacientes hipertensos con lesión de órgano diana no proporcionado a la severidad de su hipertensión.
- HTA asociada a síndrome metabólico.

Algunos autores, dado el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con hiperaldosteronismo, por la morbilidad dependiente de aldosterona (42), creen que es necesario realizar el estudio de despistaje a todos los pacientes (71), incluso en el contexto de hipertensión leve, sin hipokalemia, ni antecedentes familiares, debido a que cuanto más se retrase el diagnóstico, más larga será la exposición a niveles elevados de aldosterona y mayor la posibilidad de sufrir cambios morfológicos irreversible. Este enfoque permite además realizar el estudio etiológico sin fármacos concomitantes, que facilitan la interpretación de los resultados (72).

En contra de esta opinión ciertos expertos de los Estados Unidos han demostrado su escepticismo ante el aumento descrito en la prevalencia de hiperaldosteronismo en la población hipertensa, pues consideran que se somete a los pacientes a pruebas diagnósticas con cierto riesgo y de interpretación dudosa, que puede acabar con la realización de una intervención quirúrgica con escaso beneficio clínico, siendo este esquema diagnóstico no coste eficaz (70) (73), punto en el que otros expertos no coinciden (50). Por tanto, no existe unanimidad al respecto en la comunidad científica.

1.2.2.3.2 MÉTODO DE SCREENING.

El hecho diferencial del hiperaldosteronismo primario es la presencia de una actividad plasmática de renina suprimida y una concentración de aldosterona normal o elevada (37). Algunos autores defienden que para aceptar el diagnóstico se debe demostrar que ambas condiciones se cumplen (74).

La prueba de screening disponible globalmente aceptada en el momento actual es el cálculo del cociente entre la aldosterona plasmática, medida en ng/dl (si se expresa en unidades internacionales (pmol/L) se debe multiplicar por 27,7), y la actividad plasmática de renina, medida en ng/dl/h. Este cociente se denomina Cociente

Aldosterona Renina (CAR). Como todos los test utilizados de screening, al presentar tanto falsos positivos como negativos, se debe tener precaución al valorar su resultado. Desde su aplicación en la clínica se ha producido un claro aumento en la detección de aldosteronismo primario en todo el mundo (50).

Se debe señalar que el CAR es más sensible si la extracción de la muestra se realiza cuando el paciente lleva más de dos horas levantado tras el reposo nocturno, y permanece sentado al menos cinco minutos antes. De elección, los pacientes deben realizar una dieta sin restricción de sal los días previos a la determinación, y no recibir ningún tratamiento antihipertensivo. Antes de la extracción debe de corregirse la hipopotasemia, si esta estuviese presente, con suplementos dietéticos o farmacológicos de potasio. La realización de la determinación de la concentración plasmática de aldosterona y la cuantificación de la actividad plasmática de renina tras la deambulaci3n y tras la administraci3n de furosemida no mejora la rentabilidad diagn3stica (42).

Sin embargo, la suspensi3n del tratamiento antihipertensivo puede suponer un riesgo en algunos pacientes y no siempre es factible. Disponemos de estudios sobre el efecto de las distintas familias terap3uticas en los niveles de la aldosterona plasmática y sobre la actividad plasmática de renina, y aunque se acepta que pueden alterar las determinaciones hormonales, sobre todo los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (75), se ha aceptado que el CAR puede interpretarse de forma fiable con cualquiera de los antihipertensivos usuales (34) (76), con la excepci3n de los fármacos antagonistas de mineralocorticoides, espironolactona y eplerenona, y el inhibidor directo de la renina (34) que sí que deben retirarse, al menos cuatro semanas antes (77).

El CAR, al ser un cociente, est3 muy influenciado por valores bajos del denominador, por lo que niveles de actividad plasmática de renina disminuida, frecuentes en algunos grupos poblacionales (ancianos, insuficiencia renal...) pueden resultar en CAR falsamente elevados. Para evitarlo se ha considerado que no se debe diagnosticar hiperaldosteronismo primario si los niveles de aldosterona plasmática no superan los 15 ng/dl (150 pg/ml), y la actividad plasmática de renina no es mayor de 0,1 ng/dl/h (42). Existe cierta variabilidad tanto en los valores de la concentraci3n plasmática de aldosterona, como en los de la actividad plasmática de renina y, por lo

tanto, de su cociente en pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario, por lo que persiste la investigación de mejoras en la cuantificación hormonal (78). Pero se ha demostrado que esta variación intraindividual no limita el uso del cociente como una herramienta de screening eficaz y útil (79). En contraste, algunos estudios demuestran que determinados pacientes con secreción autónoma de aldosterona constatada tenían valores por debajo del nivel de corte aceptado actualmente (45).

El CAR cuando se toma como punto diagnóstico de corte un valor mayor de 30, tiene una sensibilidad aproximada del 90%, con una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 60% y un valor predictivo negativo del 98% (23) (37) (42). El valor aceptado como diagnóstico es de CAR superior a 30, aunque no existe unanimidad existiendo autores que asumen como positivo el test con valores mayores a 20, y otros a 40 (midiendo la aldosterona en ng/dl y la actividad plasmática de renina en ng/ml/h⁻¹) (45). En otras publicaciones se asume el diagnóstico si alcanza valores superiores a entre 50 (con valores de aldosterona elevados (80)) y 100 (77).

En los últimos años, y gracias al avance tecnológico se han desarrollado kits comerciales para la determinación tanto de renina activada como de aldosterona plasmática mediante radioinmunoensayo. Aunque estos métodos se han aceptado en la comunidad científica al presentar una muy buena correlación entre los distintos métodos de análisis (81), su resultado se debe de interpretar con cautela puesto que existe cierta variabilidad (82). Con estas unidades se acepta como CAR para la sospecha de hiperaldosteronismo primario la cifra de 38 (45).

A pesar de que el CAR es la prueba de screening actualmente aceptada por la comunidad científica, en estos momentos se está desarrollando un estudio prospectivo para generar un mayor conocimiento de su fiabilidad (83).

1.2.2.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

1.2.2.4.1 PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN

Se recomienda realizar uno de los test de confirmación funcional para demostrar que la secreción excesiva de aldosterona es inapropiada.

Se dispone de los test siguientes:

- Sobrecarga salina oral:
 - El paciente realiza durante tres días una dieta sin restricción salina en su domicilio (Ingesta de 218 mmol de sodio, aproximadamente unos 12,8 gr de cloruro sódico, vigilando los niveles de potasio). El tercer día se realiza recogida de orina de 24 horas para determinación de natriuresis, aldosterona y creatinina. No se debe realizar en pacientes con HTA refractaria, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipokaliemia severa (45). Su sensibilidad es del 96% y su especificidad del 93% (45), en pacientes hipokalémicos, pero en pacientes normokalémicos tanto su sensibilidad como su especificidad se reduce de forma significativa (84). Su resultado puede verse afectado por una incorrecta recolección de la orina (37). Nunca se ha realizado un estudio comparativo con los otros test de supresión. Se han descrito tal solapamiento en sus resultados que no permiten discriminar entre hipertensión esencial con renina baja e hiperaldosteronismo por hiperplasia adrenal (85).
- Infusión de suero salino isotónico intravenoso:
 - Se realiza en el entorno hospitalario, con infusión de 2 litros de suero salino fisiológico 0,9% en 4 horas y la determinación de aldosterona en suero. En sujetos normales la expansión de volumen produce una supresión de la aldosterona plasmática, mientras que en pacientes con hiperaldosteronismo no se suprime (42), aunque esta afirmación no es aceptada por todos los expertos (86). Los valores diagnósticos están en discusión, y presenta una sensibilidad moderada. No se debe realizar en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial severa. Algunos estudios han informado de una baja precisión en el estudio de pacientes normokaliémicos. No permite diferenciar adenomas de hiperaldosteronismo idiopático (87).
- Test de captopril:

- Se realiza en entorno hospitalario con extracciones en el momento basal, en la primera y segunda hora tras la administración de 50 mg de captopril. Algunos estudios defienden que es más sensible que la sobrecarga con suero salino, pero se ha demostrado que presenta falsos positivos y falsos negativos, siendo controvertido su uso como test confirmatorio, aunque de elección en pacientes con función renal o cardíaca deprimida frente al de la sobrecarga de salino (45).
- Test de supresión con fludrocortisona:
 - Se realiza tanto de forma ambulatoria, aunque el paciente debe acudir al centro para monitorización de su kaliemia, como con ingreso hospitalario de varios días de duración. Se administra acetato de fludrocortisona durante 4 días (0,1 mg cada 6h) en combinación con comprimidos de cloruro sódico. Si la concentración de aldosterona plasmática no se reduce a menos de 6 ng/dl el día 4 se considera diagnóstico. Se considera el test de confirmación de referencia, pero es complejo y caro, e incómodo tanto para el paciente como para el médico. El test se debe evitar en pacientes con HTA severa, antecedentes de insuficiencia cardíaca, ictus o infarto de miocardio.

La elección del test empleado debe reflejar múltiples factores: las costumbres, la práctica establecida, los factores del paciente (incluyendo la accesibilidad, la conformidad y la seguridad) y en último lugar, pero no menos importante, el coste. En la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar uno sobre el otro (45). Estos test de confirmación realizados en centros de alta resolución sirven para eliminar falsos positivos, tienen un mayor valor predictivo negativo que positivo, es decir, excluyen pero no confirman (49).

En una revisión exhaustiva de estudios sobre la validez del cociente aldosterona renina, Montori objetiva que en los datos publicados de forma detallada, sólo el 16,2% de los pacientes han realizado algún test de confirmación (88), es decir, que el estudio diagnóstico consistió en una prueba de cribaje, y la realización de una prueba de imagen. Además se sabe que, no en pacientes con adenoma productor de aldosterona, pero sí en algunos pacientes con hiperaldosteronismo idiopático persiste cierta respuesta

inhibitoria de la secreción de aldosterona a estímulos suprafisiológicos, lo que puede producir un porcentaje de falsos negativos en las pruebas funcionales (89). Desde el punto de vista clínico es razonable aceptar el realizar un enfoque eminentemente práctico que puede consistir en no hacer estas pruebas funcionales en los pacientes con CAR patológico y seguir el esquema diagnóstico con la realización de pruebas de imagen, asumiendo que cuando la población de estudio sea de alto riesgo, por ejemplo la remitida a un centro terciario, el porcentaje de pruebas de imágenes realizadas de más, será coste-eficaz. Se ha estudiado la utilidad diagnóstica de la realización de la sobrecarga de suero salino en pacientes que presentaban CAR elevado (>38 (ng/dl)/ (ng/dl/h)), sin que fuese de utilidad para mejorar la capacidad diagnóstica del estudio (85). Además desde este enfoque, la realización de una prueba de imagen de la cavidad abdominal no es mala práctica, e incluso algunos autores defienden su uso como parte del estudio de pacientes con sospecha de HTA secundaria (90). Así, habremos realizado una prueba de imagen en un grupo de pacientes con renina baja, sin alteración funcional, que además, se beneficiarán igualmente del tratamiento con antagonistas de la aldosterona (50).

1.2.2.4.2 CLASIFICACIÓN DEL SUBTIPO

1.2.2.4.2.1 PRUEBAS DE IMAGEN

Se recomienda realizar una tomografía axial computerizada de alta resolución (TAC) a todos los pacientes en los que exista evidencia bioquímica de hiperaldosteronismo primario (45). Los hallazgos más frecuentes son el de un macroadenoma unilateral (entre 1 y 4 cm de diámetro), engrosamiento de uno de los cuernos de la glándula adrenal (patológico si existe cualquier área mayor a 10 mm (80), microadenomas unilaterales ($<$ de 1 cm), o afectación bilateral con macroadenomas, microadenomas o la combinación de los dos.

El adenoma macronodular se describe como un nódulo hipodenso, con frecuencia menor a dos centímetros de diámetro. La imagen del hiperaldosteronismo idiopático puede ser tanto unas adrenales de morfología normal pero de tamaño aumentado, como una afectación nodular en ambas adrenales.

En algunos pacientes las imágenes son difíciles de interpretar. Los adenomas más pequeños pueden ser interpretados tanto como imágenes normales, ó como hiperplasias nodulares bilaterales. Además, en algunas ocasiones, la presencia de una imagen compatible con microadenoma puede representar áreas de hiperplasia, en los que la adrenalectomía unilateral puede no ser curativa. No hay que olvidar que los incidentalomas (adenomas adrenales no funcionantes) son frecuentes, presentes hasta en el 4% de población general, pero que aumenta hasta el 7% en población mayor de 70 años (63) y pueden tener una morfología similar a los adenomas funcionantes en la TAC. Debido a estas limitaciones, es recomendable perfeccionar el diagnóstico que ofrece la TAC antes de la realización de técnicas terapéuticas invasivas (45) (49) (69). En la literatura, aunque existen algunos datos de buena correlación entre los hallazgos analíticos/clínicos y el TAC como guía para la indicación quirúrgica (91), también encontramos datos de clara mejora si para el manejo de los pacientes se complementan los hallazgos morfológicos con datos funcionales, según Rossi (49) cuando se valoran sólo los resultados de TAC el manejo puede no ser el correcto hasta en un 50% de los pacientes, puesto que en casi un 25% de los casos la indicación de adrenalectomía no será eficaz, y se excluiría a otro 25% de los pacientes que podrían beneficiarse de ella. Kempers obtiene resultados similares, pero con menor grado de error, aunque tras la toma de muestras se computó que hasta en un 37,8% los resultados no eran concordantes. En un 14,6% las adrenalectomías no tenían indicación porque la secreción inadecuadamente elevada era bilateral, en un 19,1% se indicó tras confirmar lateralización de la secreción en la toma de muestras, a pesar de pruebas de imagen con alteraciones bilaterales o imagen normal y en un 3,9% de los casos la secreción aumentada era contralateral a la imagen patológica (92).

La resonancia magnética no ofrece ventajas para la clasificación de subtipos de hiperaldosteronismo (45).

La gammagrafía con NP-59, es decir, 6β -[I-131] iodometil-19-norcolesterol tras supresión con dexametasona tiene la ventaja de correlacionar información anatómica con funcional, pero su sensibilidad es muy dependiente del tamaño del adenoma, por lo que se ha dejado de recomendar para su realización sistemática en los centros terciarios (62). El elevado coste de la fabricación del isótopo ha producido que su utilización se esté abandonando.

Como conclusión, podemos decir que la imagen de las glándulas adrenales no tiene suficiente poder discriminante para diferenciar entre un adenoma productor de aldosterona o un hiperaldosteronismo idiopático (49). Aunque algunos autores aceptan que en individuos menores de cuarenta años con sospecha bioquímica de hiperaldosteronismo y una imagen típica compatible con adenoma se puede realizar la adrenalectomía unilateral sin realizar estudios ulteriores para demostrar la lateralización de la secreción de aldosterona (42). En nuestro centro seguimos la recomendación de las guías, sobre la confirmación de la lateralización en la secreción de aldosterona, mediante la venografía adrenal con toma de muestras para determinación de aldosterona sérica previo al planteamiento de intervención quirúrgica.

1.2.2.4.2.2 PRUEBAS DE LATERALIZACIÓN: TOMA DE MUESTRAS DE VENAS ADRENALES

Se considera actualmente como el método diagnóstico de referencia para comprobar la lateralización en la secreción de aldosterona. La demostración de una secreción unilateral de aldosterona es lo que permite optimizar el resultado tras el tratamiento invasivo (45).

La cateterización para la toma de muestras es un procedimiento difícil, especialmente la de la vena adrenal derecha que suele tener un menor diámetro y en la que existen múltiples variantes anatómicas de la normalidad, pudiendo drenar directamente en la vena cava o en la vena renal, siendo el índice de éxitos dependiente de la experiencia del radiólogo intervencionista. Los riesgos que conlleva son la disección de la vena adrenal derecha, la aparición de sangrados inguinales y la hemorragia adrenal. En centros con experiencia se puede llegar a realizar sin complicaciones y de forma satisfactoria hasta el 90-96% de los procedimientos.

Para la interpretación de los resultados se debe cuantificar no sólo la concentración de aldosterona, sino también la concentración de cortisol que nos permite confirmar el éxito de la cateterización. Además se debe tomar muestras de sangre periférica, al menos a nivel de la vena cava inferior, por debajo de las venas renales.

Para que la interpretación sea fiable la extracción debe de realizarse en las venas adrenales (93), lo que se valora mediante la razón entre el cortisol de las venas adrenales y de la vena cava inferior. Confirma la cateterización selectiva de las venas adrenales cuando la relación entre la concentración de aldosterona en las venas adrenales es al menos superior al de la vena cava inferior (relación mayor de 1:1 (62)), aunque algunos autores exigen que la concentración sea en venas adrenales al menos el triple que en sangre periférica (relación 3:1), aunque si se realiza con estimulación con ACTH en infusión continua el valor debe de ser superior a 10:1 (42) (94) (95).

Se debe de tener en cuenta la posibilidad de dilución en la toma de muestras y para evitar falsas interpretaciones se utiliza una razón de cocientes, que se obtiene de dividir la concentración de aldosterona plasmática obtenida en ambas venas adrenales entre sus respectivos niveles de cortisol. A este cociente se le llama razón de aldosterona corregida por cortisol. Si este cociente es superior a 2 se puede asumir la lateralización (42) (45) (62):

$$(\text{Aldosterona}_{\text{unilateral}}/\text{Cortisol}_{\text{unilat}}) / (\text{Aldosterona}_{\text{contralateral}}/\text{Cortisol}_{\text{contralat}}) \geq 2$$

Existen otras interpretaciones que orientan hacia la existencia de lateralización en la secreción de aldosterona, como la existencia de una razón de aldosterona/cortisol en una muestra de vena periférica significativamente menor (2,5 veces mayor en sangre adrenal), sobre todo cuando en la vena adrenal contralateral es menor que en sangre periférica, lo que indica supresión contralateral (45).

En algunos centros se realiza la toma de muestras con estimulación simultánea con ACTH previo a la toma de muestras, actualmente existen estudios que lo desaconsejan debido al factor de confusión en la interpretación de los resultados sin añadir beneficio clínico evidente (96).

Aunque con estos niveles de corte la cateterización tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%, algunos autores defienden el uso de puntos de corte más elevados, hasta 5, en un intento de optimizar la utilización de la cirugía (97).

La cateterización para toma de muestras de venas adrenales es una técnica cara e invasiva. Uno de los debates es si debe realizarse en los casos con alto índice de sospecha de hiperaldosteronismo primario para confirmar el diagnóstico, incluso independientemente de los resultados de las pruebas de imagen (72), o si sólo debe de realizarse cuando se plantee un tratamiento invasivo (45).

En el único estudio que revisa en una cohorte de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo y teniendo datos anatomopatológicos, los distintos puntos de corte que aparecen publicados en la literatura se objetiva una importante variabilidad con una sensibilidad entre el 47-100% y una especificidad entre el 55-100%, siendo categorizados de forma uniforme sólo el 17% de todos los casos valorados. En esta publicación se defiende el uso de criterios de colocación bioquímicos y la infusión del ACTH para una mejora en la proporción de toma de muestras diagnósticas que muestran lateralización (97).

La literatura especializada defiende que si se plantea una intervención quirúrgica se tiene que realizar una venografía adrenal con toma de muestras para la determinación de cortisol y aldosterona. Para valorar los resultados se debe cuestionar tanto su calidad técnica como la probable dilución de las muestras utilizando el cociente de aldosterona corregida por cortisol (62).

1.2.2.5 TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La importancia del diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se debe a que para reducir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes no es suficiente con controlar la presión arterial, sino que hay que intentar normalizar los niveles plasmáticos elevados de aldosterona (42), o disminuir su efecto mediante fármacos que específicamente bloqueen su actividad. El tratamiento específico, tanto quirúrgico como médico mejora el pronóstico de los pacientes (98), permite un mejor control de las cifras de presión arterial tras el diagnóstico (99) y reduce la mortalidad cardiovascular causada por ictus, arritmias y enfermedad vascular periférica (72).

1.2.2.5.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La adrenalectomía laparoscópica unilateral es el tratamiento de elección para los pacientes con secreción unilateral de aldosterona. Tras su realización mejora el control de la presión arterial y se normalizan los niveles séricos de potasio casi en la totalidad de los pacientes (45). Aunque en algunos estudios de seguimiento a largo plazo se ha observado que la normalización o el mejor control tienden a disminuir si se aumenta el tiempo de seguimiento, especialmente si presentan niveles elevados tanto preoperatorios de presión arterial como cifras de aldosterona postquirúrgicas (100). Esta técnica presenta una mortalidad y morbilidad perioperatoria muy pequeña y con una estancia hospitalaria muy reducida.

La tasa de curación, definida como la persistencia de presión arterial controlada sin necesidad de la administración de fármacos hipotensores que se describe en las series publicadas varía desde un 33% (101) a un 72,4% (102), con una media del 50%. En las cohortes prospectivas se han descrito varios factores asociados a la curación de la hipertensión tras la adrenalectomía: tener menos de dos familiares en primer grado hipertensos (101), que en el momento del diagnóstico la presión arterial sea menor de 160/95 mmHg, que el tiempo de evolución de la hipertensión sea menor a cinco años previo a la cirugía (103), que el tratamiento antihipertensivo eficaz para controlar la presión arterial sea como máximo de sólo dos fármacos antihipertensivos (101), los pacientes con una menor edad (104), y los que tienen un CAR más elevado o una respuesta importante al efecto hipotensor de la espironolactona (105).

Diversos autores defienden que una de las principales causas para que la tasa de curación no sea más elevada es el retraso en el diagnóstico, como parece indicar que en las series con menor tasa de curación la proporción de pacientes con hipokaliemia es más elevada (54). Se acepta que en aquellas series en las que el estudio diagnóstico no se ha podido completar también influye en esos resultados, sobre todo la imposibilidad de realizar una venografía con toma de muestras, puesto que como se comentó previamente la prueba de imagen es muy inespecífica en el diagnóstico de la secreción unilateral de aldosterona, que es la única indicación de intervención quirúrgica.

Existen datos que defienden que a largo plazo la adrenalectomía es más coste-efectiva en los pacientes con producción unilateral de aldosterona que el tratamiento farmacológico prolongado (45).

Ha de tenerse en cuenta que en algunos pacientes que han sido sometidos a adrenalectomía unilateral y que en el estudio anatomopatológico se ha descubierto sólo hiperplasia se ha producido la curación, lo que demuestra que la explicación fisiopatológica sobre la indicación en los adenomas pero no en la hiperplasia merece ser revisada y reconocer el desconocimiento de la historia natural de esta enfermedad (97) (106).

1.2.2.5.2 TRATAMIENTO MÉDICO

Se recomienda en pacientes en los que no se opta por el tratamiento invasivo, bien porque se haya podido demostrar una secreción bilateral, bien porque el paciente no desee el tratamiento invasivo o porque el riesgo quirúrgico sea muy elevado. El tratamiento con antagonistas de los mineralocorticoides se considera efectivo no sólo para controlar la presión arterial, sino también para aportar una protección en los órganos diana independiente de dicho control.

1.2.2.5.2.1 ESPIRONOLACTONA

Durante más de cuatro décadas la espironolactona ha sido el tratamiento médico de elección para el hiperaldosteronismo primario. Su eficacia como tratamiento se debe a que consigue una importante reducción en la presión arterial (41), y en el número de fármacos que son necesarios para el control tensional.

Su efecto adverso más frecuente es la hiperkaliemia, que se observa más en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal o cuando se asocian suplementos de potasio. En pacientes varones sometidos a tratamiento crónico puede aparecer ginecomastia, mastodinia e impotencia por un bloqueo competitivo con la fijación dosis dependiente de dihidrotestosterona a su receptor tisular (32).

Existen datos de biología molecular sobre la capacidad de los fármacos que actúan sobre el receptor de mineralocorticoides que demuestran que su uso reduce la generación de radicales libres de oxígeno y mejoran el transporte de glucosa inducido por insulina a nivel del músculo esquelético (107). Los datos en la bibliografía sobre su utilidad, no sólo en pacientes con hiperaldosteronismo, sino también en pacientes con HTA refractaria son cada vez más abundantes (108) (109).

1.2.2.5.2.2 EPLERENONA

Es un antagonista selectivo de los mineralocorticoides sin efectos antiandrógenos ni progestágenos, reduciendo la aparición de los efectos adversos endocrinos. Se ha aprobado su utilización en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, por haber demostrado reducción de la progresión de la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte súbita de etiología cardiaca, también previene el remodelado ventricular y la formación del colágeno en pacientes postinfartado (110). Posee sólo el 60% de la potencia como antagonista de los mineralocorticoides de espironolactona, aunque su mejor tolerancia se debe matizar con su alto coste y la falta de evidencia clínica en su uso en el hiperaldosteronismo primario (45).

1.2.2.5.2. 3 OTROS AGENTES

Amiloride, un antagonista de los canales epiteliales de sodio puede ser útil en pacientes que no toleren fármacos más específicos (26). Aunque no presenta los efectos adversos relacionados con las hormonas sexuales de los antagonistas de los mineralocorticoides, tampoco protege como ellos de los efectos de aldosterona a nivel extrarenal.

1.2.2.5.3 NUEVOS TRATAMIENTOS: ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

Sabemos que en el espectro clínico del hiperaldosteronismo existen cuadros clínicos difíciles de clasificar. Quizás porque en algunos casos el diagnóstico etiológico se ha realizado de forma tardía, encontramos casos cuyo riesgo cardiovascular es muy elevado, y en los que incluso con la instauración del tratamiento médico específico no

conseguimos un control óptimo. En estos pacientes, es de esperar una clara mejora si se consigue una reducción de la aldosterona plasmática.

Se está desarrollando en nuestro centro una nueva aplicación de la ablación por radiofrecuencia, técnica poco invasiva, que se basa en la transformación de energía eléctrica en térmica, cuyo uso está extendido como opción terapéutica segura y eficaz en tumores sólidos (111). La energía térmica aplicada induce una necrosis tisular, que se puede valorar mediante técnica de imagen en 6 meses. Su aplicación a la glándula suprarrenal (112), en pacientes con hiperaldosteronismo permite tanto en casos de secreción elevada de aldosterona unilateral como en bilateral pero con lateralización, una actuación a nivel local, de forma segura, con una sonda guiada en tiempo real por TAC. La realización de la técnica precisa de una preparación farmacológica previa, realizando un bloqueo de los receptores α -adrenérgicos y posteriormente de los receptores β -adrenérgicos, para limitar el efecto presor derivado de la liberación a la circulación sistémica de catecolaminas (113).

Los resultados obtenidos, aunque preliminares por el reducido número de casos permiten esperar que esta técnica mejore el manejo de estos pacientes con hiperaldosteronismo primario, permitiendo un mejor control, un descenso de los niveles plasmáticos de aldosterona y con ello una reducción de su riesgo cardiovascular y de su morbilidad y su mortalidad.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como hemos revisado durante los últimos años se ha comunicado un creciente diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, lo que junto a la disponibilidad de métodos diagnósticos más sencillos ha hecho que la descripción clásica, hipertensión arterial e hipokaliemia, deje paso a una amplia variedad de cuadros clínicos que dificultan su identificación clínica.

El exceso de aldosterona circulante, además de hipertensión arterial, produce daño a nivel tisular que producen una mayor afectación de órgano diana que en hipertensos esenciales, y por ello es importante conocer los diferentes perfiles de riesgo cardiovascular respecto a los hipertensos esenciales.

Dado que existen dos entidades diferenciadas capaces de producir el mismo cuadro clínico, es decir, adenoma productor de aldosterona e hiperplasia idiopática, conocer si los pacientes presentan algún rasgo diferencial sería importante.

Igualmente, la variedad en la presentación bioquímica, hipokaliemia ó normokaliemia, nos origina dudas de si son dos entidades distintas ó tal vez un estado evolutivo diferente.

La cirugía adrenal resulta en una curación del 50% de los hiperaldosteronismo primarios secundario a adenomas, lo que suscita si la cirugía se ha realizado tarde y el pacientes presenta modificaciones irreversibles en su árbol vascular que mantienen la hipertensión arterial ó si los pacientes no respondedores realmente presentan un diagnóstico erróneo de adenoma, y realmente el cuadro corresponde a una hiperplasia adrenal nodular.

OBJETIVOS

1. Estudiar las características de la población hipertensa con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario:
 - Motivo del estudio y perfil clínico.
 - Diferencias clínicas entre pacientes hipertensos diagnosticados de hiperaldosteronismo primario y pacientes con hipertensión arterial esencial seguidos en la unidad de HTA.
 - Análisis del estudio etiológico realizado.
2. Valorar las diferencias existentes en el grupo de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario según el tipo de presentación: pacientes que no han presentado hipokaliemia (presentación atípica) y aquellos con presentación típica (HTA e hipokaliemia).
3. Investigar los factores clínicos y analíticos asociados a las diferentes presentaciones del hiperaldosteronismo primario.

PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 PACIENTES.

Se seleccionaron pacientes de nuestra unidad de hipertensión arterial, con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario desde 1983 hasta marzo del 2010.

Para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se exigen los siguientes criterios:

- a) Concentración de aldosterona por encima de la media, con actividad plasmática de renina suprimida, con cociente de concentración de aldosterona (ng/dl) dividida entre actividad plasmática de renina (ng/ml/h^{-1}) superior a 25, con demostración de anatomía de las glándulas adrenales patológica mediante técnicas de imagen.

ó

- b) Demostración de actividad funcional a pesar de supresión farmacológica mediante gammagrafía con colesterol marcado.

y/ó

- c) Demostración de lateralización en la secreción de aldosterona en la toma de muestras de venas adrenales con determinación de concentración de aldosterona y de cortisol, previa a procedimiento invasivo.

La población diagnosticada de hiperaldosteronismo se subdividió para su estudio según hubiese presentado durante el seguimiento en la unidad cifras de potasio sérico normales (igual o superior a 3,5 mmol/L), denominándose presentación atípica, ó bajas (menor a 3,5 mmol/L), presentación típica.

Como población de hipertensos esenciales, se han utilizado los datos publicados de una serie de 720 pacientes seguidos en la unidad de HTA del Hospital Clínico San Carlos (114) como representación de la población hipertensa seguida en nuestra unidad.

3.2. MÉTODOS.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA.

La determinación de la presión arterial en la consulta se realizó siguiendo las normas propuestas por la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, por personal entrenado.

Se mantiene al paciente en sedestación durante cinco minutos, realizándose dos determinaciones, espaciadas un intervalo entre dos y tres minutos, considerándose como PA del paciente la media de ambas determinaciones.

Para las determinaciones se utilizan aparatos semiautomáticos validados.

HISTORIA CLÍNICA.

Se recogieron de la historia clínica los siguientes datos:

- A) Edad (años).
- B) Sexo.
- C) Tiempo de diagnóstico de HTA (años).
- D) Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, y de fibrilación auricular.
- E) Factores de riesgo metabólicos (dislipemia, hiperuricemia, diabetes).
- F) Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.
- G) Antecedentes familiares de factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes o dislipemia.
- H) Presiones arteriales tanto a la llegada a la unidad de hipertensión, como en la visita posterior al diagnóstico tras instauración de tratamiento específico, cuando se dispone de múltiples visitas se ha seleccionado la más reciente.
- I) Motivo para la realización del estudio de hipertensión secundaria que finalizó con el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- J) Sospecha de hiperaldosteronismo primario por los médicos de atención primaria como motivo de la derivación a la unidad de hipertensión arterial.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

- A) Datos antropométricos: talla, peso, índice masa corporal (IMC) y perímetro de cintura.
- B) Creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina y microalbuminuria.
- C) Glucosa basal y datos de sobrecarga oral de glucosa en los casos en los que está dispone, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL- colesterol y LDL- colesterol) y ácido úrico.
- D) Determinación de sodio y potasio sérico y en orina de 24 horas. Determinación de potasio más baja constatada durante el seguimiento y tras tratamiento específico.
- E) Ecocardiograma: realizado en el laboratorio de ecocardiografía del Hospital Clínico San Carlos, con determinación de morfología del ventrículo izquierdo.

ESTUDIO ETIOLÓGICO:

Se describen a continuación los distintos métodos diagnósticos que se realizaron a los pacientes siguiendo los protocolos establecidos.

DETERMINACIONES HORMONALES:

Se realiza determinación de la concentración de aldosterona plasmática y de actividad plasmática de renina, determinada en todos los pacientes después de suspender los fármacos antialdosterónicos, al menos con 4 semanas de antelación a la obtención de la muestra. Cuando fue posible se realizó la determinación sin tratamiento farmacológico o administrando fármacos que aumentasen el valor predictivo positivo del cociente, principalmente calcioantagonistas. En los casos de HTA refractaria se mantuvo el tratamiento previo.

Al ser un trabajo clínico los datos se han recogido con los métodos utilizados en cada momento, se describen los métodos utilizados en la actualidad en nuestro hospital.

Para la determinación de aldosterona plasmática se utilizó el paquete comercial ALDO-RIACT, modelo 11, comercializado por Cisbio Bioassays que es un método de radioinmunoensayo. Se realiza incubación de la muestra junto con una cantidad conocida de aldosterona marcada con yodo ^{125}I , para que compitan con un número conocido de puntos de anticuerpos anti-aldosterona fijados en una fase sólida. Así, la cantidad de aldosterona marcada tras la incubación es inversamente proporcional a la cantidad de aldosterona no marcada presente en la muestra. Permite una detección mínima de 7 pg/ml con un rango superior de 1500 pg/ml.

La actividad plasmática de renina se cuantifica mediante radioinmunoensayo con el paquete comercial RENIN III GENERATION, modelo 15, de Cisbio Bioassays. Mediante una técnica de sándwich, en el que el primer anticuerpo que está fijado a una fase sólida reconoce tanto la forma activa como inactiva de renina y el segundo anticuerpo monoclonal, que está marcado con yodo ^{125}I , que reconoce específicamente sólo la forma activa. Para su cuantificación se incuban las muestras en presencia de un exceso de los dos anticuerpos, y tras un lavado se cuantifica en un contador gamma la cantidad de radiactividad y se determina la cantidad utilizando los valores de la curva estándar. El rango de medición es de 1 a 320 pg/ml.

Las muestras de sangre para las determinaciones hormonales se extrajeron en pacientes en régimen ambulatorio en condiciones basales, sin estimulación ni por sobrecarga de salino ni por administración de diuréticos intravenosos ni por deambulación.

Previo a la determinación se realizó suplementación con potasio oral en aquellos pacientes que presentaban hipokaliemia.

Si el cociente entre la aldosterona plasmática y la actividad plasmática de renina es superior a 38, con cifras de aldosterona elevadas, se prosigue con el estudio etiológico.

PRUEBAS DE IMAGEN

El estudio morfológico de las glándulas suprarrenales, mediante tomografía axial computerizada, resonancia nuclear magnética ó ecografía, se realizó según criterio clínico.

En algunos casos, mientras estuvo disponible, se realizó gammagrafía con NP-59, es decir, 6β-[I-131] iodometil-19-norcolesterol previa supresión con dexametasona.

VENOGRAFÍA CON TOMA DE MUESTRAS

Si existía sospecha de lateralización, y se valoraba la posibilidad de tratamiento invasivo (quirúrgico o ablación por radiofrecuencia), se realizó toma de muestras de las venas adrenales, con los requisitos de tratamiento farmacológico y de normokaliemia similar al realizado antes del estudio hormonal, sin estímulo farmacológico (ACTH).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se aplicaron los criterios de la ATP III para el diagnóstico del síndrome metabólico, que se muestran en la tabla 1, para la estratificación del riesgo cardiovascular se utilizó la tabla de la Sociedad Europea de Hipertensión/ Sociedad Europea de Cardiología, que se muestra en la tabla 2.

Tabla 1: Criterios de ATP III (modificados por la ADA) (115) (116)

CRITERIOS	VALORES (UNIDADES)
Obesidad abdominal.	Varón >102 cm.
	Mujer >88 cm.
Glucemia.	≥100 mg/dl (*)
Colesterol HDL.	Varón ≤40 mg/dl.
	Mujer ≤ 50 mg/dl.
Triglicéridos.	≥ 150 mg/dl.
Presión arterial.	≥135/85 mmHg. (*)

(*) O en tratamiento farmacológico

Tabla 2: Estratificación de riesgo cardiovascular de la Sociedad Europea de Hipertensión/ Sociedad Europea de Cardiología de 2007 (5)

Otros	Presión arterial (mm Hg)				
FR e historial médico	Normal PAS < 129 PAD < 84	Normal alto PAS 130 - 139 PAD 85 - 89	HTA g. 1 PAS 140 - 159 PAD 90 - 99	HTA g. 2 PAS 160 - 179 PAD 100-109	HTA g.3 PAS ≥ 180 y PAD ≥ 110
Sin otros FR	R. promedio	R. promedio	R. añadido bajo	R. añadido moderado	R. añadido alto
1 - 2 FR	R. añadido bajo	R. añadido bajo	R. añadido moderado	R. añadido moderado	R. añadido muy alto
3 o más FR o LOD o diabetes o S. Mtb.	R. añadido moderado	R. añadido alto	R. añadido alto	R. añadido alto	R. añadido muy alto
Enf. cardiovascular establecida o renal.	R. añadido muy alto	R. añadido muy alto	R. añadido muy alto	R. añadido muy alto	R. añadido muy alto

F.R: Factor de riesgo; g: grado; R: Riesgo; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; LOD: Lesión de órgano diana; S. Mtb: Síndrome metabólico; Enf: Enfermedad.

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante descripción univariante de las variables a través: a) de sus frecuencias o porcentajes en el caso de variables cualitativas; y b) de sus medias y desviación estándar o error estándar en el caso de variables cuantitativas.

La comparación de variables cualitativas se efectuó mediante la χ^2 . La comparación de variables cuantitativas para distintas categorías de variables cualitativas (comparación de medias) se determinó mediante: a) la t de Student, cuando la variable cualitativa tenía 2 categorías; y b) test de ANOVA, cuando la variable cualitativa tenía más de 2 categorías.

Los supuestos en los que se basan la t de Student y el test de ANOVA son la normalidad de las distribuciones y la homogeneidad de las varianzas. Estos supuestos fueron testados mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene, respectivamente. En los casos en que no se cumplieron estos supuestos se categorizó la variable en tertiles y se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

La asociación entre nuestra variable de interés dicotómica y el resto de variables se estudió mediante la razón de ventajas (odds ratio, OR), calculada usando Regresión Logística, y árboles de clasificación. La OR se define como el exceso ó defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos, de presentar la condición frente a no presentarla, en relación a la «odds» ó ventaja de los individuos no expuestos, de presentar la condición frente a no presentarla. La OR no compara proporciones sino «odds». Un árbol de decisión se define como una estructura en forma de árbol en la que las ramas representan conjuntos de decisiones. Estas decisiones generan sucesivas reglas para la clasificación de un conjunto de datos en subgrupos.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

Para los análisis de concordancia entre los distintos métodos diagnósticos utilizamos la prueba de Chi-cuadrado de Mc Nemar, evaluando el nivel de concordancia con el índice de Kappa lineal, mostrando los intervalos de confianza al 95% de los mismos. Se calcularán los índices de Kappa con ponderación bicuadrada cuando las variables a estudiar tengan más de dos grupos o categorías, que tienen en cuenta la distancia de los desacuerdos con respecto a la diagonal principal de la tabla (concordancias) y reflejan con más exactitud el grado de acuerdo/desacuerdo. Para la valoración de los resultados de los índices de Kappa seguimos la clasificación propuesta por Altman:

Valoración del Índice Kappa. Valor de k Fuerza de la concordancia

< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

DIAGNOSTICADA DE HIPERALDOSTERONISMO

PRIMARIO.

4.1.1. PERFIL CLÍNICO Y MOTIVO DEL ESTUDIO.

De los 172 pacientes que habían sido diagnosticados de HTA secundaria en la Unidad de HTA del Hospital Clínico San Carlos, entre 1983 y marzo 2010 por hiperaldosteronismo primario se seleccionaron los 157 que cumplían los criterios de inclusión previamente expuestos.

La edad media de la población era de $56,9 \pm 11,7$ años, con un mayor porcentaje de pacientes varones (56,1%). Como tiempo de evolución de la hipertensión arterial se ha objetivado una gran variabilidad con una media de $13,2 \pm 10$ años. El peso medio era de $78,1 \pm 14,8$ kg, con un índice de masa corporal de $29 \pm 4,9$ Kg/m² y un perímetro de cintura de $99 \pm 13,7$ cm. Los antecedentes personales se enumeran a continuación, un 22,9% eran diabéticos, el 72,6% tenían dislipemia, un 21,7% hiperuricemia y un 4,8% presentaban fibrilación auricular. Un 6,2% había presentado un evento cerebrovascular, y un 2,1% de cardiopatía isquémica.

En la tabla 3 se observan las presiones arteriales de los pacientes a su llegada a la unidad y las que presentaban tras el diagnóstico etiológico, observándose una clara mejoría. Las presiones arteriales después de instaurar un tratamiento específico presentan una diferencia estadísticamente significativa respecto a las iniciales, tanto PAS como PAD, con $p = 0.000$.

Tabla 3: Cifras de presión arterial de los pacientes con hiperaldosteronismo primario. (N=157)

PA (mmHg)	MEDIA (DE)
PAS pre dgco	156 (23,2)
PAD post tto	90,1 (15)
PAS post dgco	128,9 (15)
PAD post tto	76 (10,4)

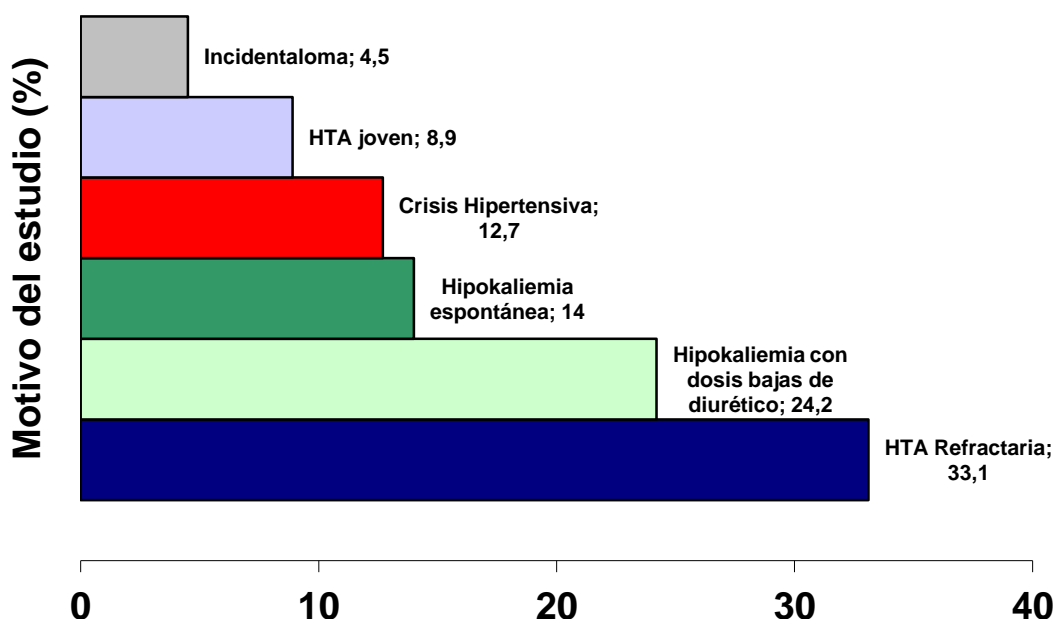
DE: Desviación Estándar; PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica; pre dgco: previo al diagnóstico etiológico; post tto: posterior a la instauración de un tratamiento específico.

En nuestra cohorte de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario existían antecedentes familiares de HTA en el 56,9%, un 15,4% de DM y un 1,4% de dislipemia. Respecto a la existencia de eventos cardiovasculares precoces en la familia un 16,8% tenían el antecedente de eventos cerebrovasculares y un 15,4% de cardiopatía isquémica.

De los resultados del ecocardiograma, el hallazgo más frecuente era la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica que aparecía en un 69% de los casos, un 25,4% eran normales, un 1,4% tenía remodelado y un 4,2% hipertrofia excéntrica.

Respecto al motivo por el que se realizó el estudio, como se ve en la figura 1, la causa más frecuente fue la existencia de HTA refractaria presente en el 33,1% de los casos, seguidos por la hipokaliemia inducida por dosis bajas de diuréticos en el 24,2%, y la hipokaliemia espontánea, en el 14%. Es decir, sólo en un 38,2% de los casos se objetivó una cifra de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que era el signo analítico patognomónico del síndrome clásico como causa del estudio.

Figura 1: Motivo para realización del estudio (N=157 pacientes)



El resto de los motivos para la realización del estudio fueron, como se ve en la figura 1, las crisis hipertensivas en un 12,7%, dentro del protocolo de estudio del hipertenso joven, menor de 40 años, en un 8,9%, y en un 4,5% para estudio por un incidentaloma adrenal.

De los pacientes diagnosticados, sólo se derivaron desde Atención Primaria el 4,6% por sospecha de hiperaldosteronismo primario.

4.1.2. COMPARACIÓN CON HIPERTENSOS ESENCIALES SEGUIDOS EN LA UNIDAD DE HTA.

Mediante esta comparación pretendemos destacar los rasgos característicos, clínicos y analíticos de la población de hiperaldosteronismo primario.

Se comparan dos cohortes de pacientes seguidas en la unidad de HTA, la de hipertensos esenciales, que se compone de 720 individuos, de los cuales el 51,7% eran varones (48,3% mujeres), y la cohorte de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario, que son 157, siendo varones el 56,1% (43,9% mujeres).

En la tabla 4 se exponen las características clínicas de ambas cohortes, así como su significación estadística.

Tabla 4: Comparación de las características generales de los hipertensos esenciales frente a pacientes con hiperaldosteronismo primario.

VARIABLES		HTA. E Media (DE)	P. HAP Media (DE)	p
N		720	157	
Edad		60 (14,4)	56,9 (11,7)	0,001
IMC (kg/m²)		29,9 (5,2)	29 (4,9)	0,05
P. cintura (cm)	Mujer	93,6 (12,4)	93,9 (15,8)	0,824
	Varón	102,3 (10,8)	103,1 (10,4)	0,387
PA (mmHg) pre dgco	SISTÓLICA	136 (20,6)*	156 (23,2)	0,000
	DIASTÓLICA	75,3 (12,2)*	90,1(15)	0,000
PA (mmHg) post tto	SISTÓLICA	136 (20,6)*	128,9 (15)	0,000
	DIASTÓLICA	75,3 (12,2)*	76 (10,4)	0,365
AF de enf. CV precoz		2,2%	25,5%	0.001

HTA E: Hipertensos esenciales; HAP: Hiperaldosteronismo primario; DE: desviación estándar; P. cintura: perímetro de cintura; PA: Presión Arterial; (*) cifras de presión arterial medias durante el seguimiento; pre dgco: previo al diagnóstico etiológico; post tto: posterior a la instauración de un tratamiento específico; AF de enf. CV precoz: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.

Respecto a la población de hipertensos esenciales seguidos en la unidad, los pacientes con hiperaldosteronismo primario son más jóvenes, presentan una mayor presión arterial antes del diagnóstico etiológico, un mejor control tras la instauración del tratamiento específico y tienen más antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz de forma estadísticamente significativa.

En la tabla 5 se muestran el perfil bioquímico y de lesión de órgano diana entre ambas cohortes. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario presentan mayor lesión de órgano diana a nivel cardíaco, mientras que en la cohorte de hipertensos esenciales se objetiva una excreción urinaria de albúmina mayor, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. Aunque la media de la microalbuminuria es una medida con una conocida variabilidad que presenta una distribución no normal.

Tabla 5: Comparación del perfil bioquímico y de la lesión de órgano diana entre la cohorte de hipertensos esenciales frente a los pacientes con HAP.

VARIABLES	HTA E. Media (DE)	P. HAP Media (DE)	p
N	720	157	
Colesterol total (mg/dl)	204,1 (38,5)	204 (36)	0,96
Colesterol HDL (mg/dl)	56,9 (13,9)	55 (14,3)	0,86
Colesterol LDL (mg/dl)	121,1 (45,5)	126,5 (32,8)	0,08
Triglicéridos (mg/dl)	130 (77)	120 (66,6)	0,69
Ácido úrico (mg/dl)	6,1 (1,7)	5,8 (1,8)	0,78
Glucemia basal (mg/dl)	113,4 (26,1)	106 (20,5)	0,00
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,5)	1,07 (0,27)	0,14
Albúmina/creatinina (mg/dl)	56,4 (219,1)	26 (591,7)	0,00
Hipertrofia concéntrica VI (%)	25,7	69	0,00

HTA E: Hipertensos esenciales seguidos en la unidad de HTA; P. Población, HAP: Hiperaldosteronismo primario; DE: Desviación estándar; VI: Ventrículo izquierdo, EUA patológica: Excreción urinaria de albúmina cociente albúmina/creatinina superior a 30 mg/g en muestra aislada de orina.

En la tabla 6 se muestra el perfil de riesgo cardiovascular entre ambas cohortes.

Tabla 6: Comparación de la distribución del riesgo cardiovascular entre los hipertensos esenciales seguidos en la unidad de HTA y los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario. (Valoración según Guía SEC/SEH 2007) (5)

VARIABLE (%)	HTA E.	P. HAP	p
N	720	157	0,156
Riesgo poblacional	0,8%	2,8%	0,008
Riesgo añadido bajo	14,67%	6,2%	0,001
Riesgo añadido moderado	10,6%	20,7%	0,001
Riesgo añadido alto	61,4%	44,1%	0,001
Riesgo añadido muy alto	12,41%	26,2%	0,001

HTA E: Hipertensos esenciales seguidos en la unidad de HTA. P. Población, HAP: Hiperaldosteronismo primario.

Como puede verse, los pacientes con riesgo cardiovascular poblacional y bajo son el 15,47% en los hipertensos esenciales frente a solamente un 9% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, lo que indica que estos pacientes se sitúan en rangos altos de la estratificación del riesgo cardiovascular.

4.1.3. DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS Y DEL ESTUDIO ETIOLÓGICO.

4.1.3.1. IONOGRAMA SANGUÍNEO Y URINARIO, PERFIL HORMONAL.

En la tabla 7 se muestran los datos iones en sangre y orina., así como las determinaciones hormonales precisas para su diagnóstico.

Tabla 7: Descripción bioquímica de la población de hiperaldosteronismo primario (N=157)

VARIABLE	MEDIA (DE)	RANGO DE NORMALIDAD
Potasio histórico (mmol/L)	3,42 (0,61)	3,5-5,1
Potasio actual (mmol/L)	4,33 (0,51)	3,5-5,1
Sodio sérico (mmol/L)	140 (3)	135-145
Sodio en orina 24 h (mmol/24h)	136 (73)	-----
Potasio en orina 24 h (mmol/24h)	65,7 (28)	-----

DE: desviación estándar

Se realizó reposición oral de potasio cuando el potasio sérico era menor de 3,5 mmol/L, antes de la obtención de la muestra sanguínea para el estudio hormonal, con suplementos durante al menos dos semanas. Se obtuvo una concentración de renina activada de 4,4 de media con una desviación estándar de 3, siendo el rango de normalidad de entre 3,0 y 33 pg/ml. La concentración de aldosterona fue de 305 (260,7) pg/ml con un rango de normalidad de entre 97-626 pg/ml. El cociente de aldosterona renina medio fue de 425 (1301,4) asumiéndose la normalidad por debajo de 38.

La extracción se realiza en el propio hospital, en régimen ambulatorio, permaneciendo sentados los pacientes unos 15 minutos antes de la venopunción.

Respecto al tratamiento hipotensor, en aquellos pacientes con hipertensión refractaria se mantenía el tratamiento instaurado por el elevado riesgo que supondría

una reducción del mismo, en pacientes jóvenes con HTA grado I se realizó el estudio o bien antes de la instauración de tratamiento farmacológico o bien en monoterapia, de preferencia con calcioantagonistas dihidropiridínicos, aunque esta decisión quedó a juicio de cada médico.

El cociente aldosterona/renina tiene una mediana de 66,3, con una rango de 21,1 a 8390,00).

De los 157 pacientes no se disponía de determinación hormonal en 19 pacientes, y en otros 15 pacientes el CAR se encontraba entre 25 y 38, siendo 25 el límite de normalidad aceptado para la determinación del perfil hormonal con el ensayo biológico que cuantifica la actividad plasmática de renina en ng/ml h, y la aldosterona en ng/dl.

4.1.3.2. DIAGNÓSTICO TÉCNICAS DE IMAGEN.

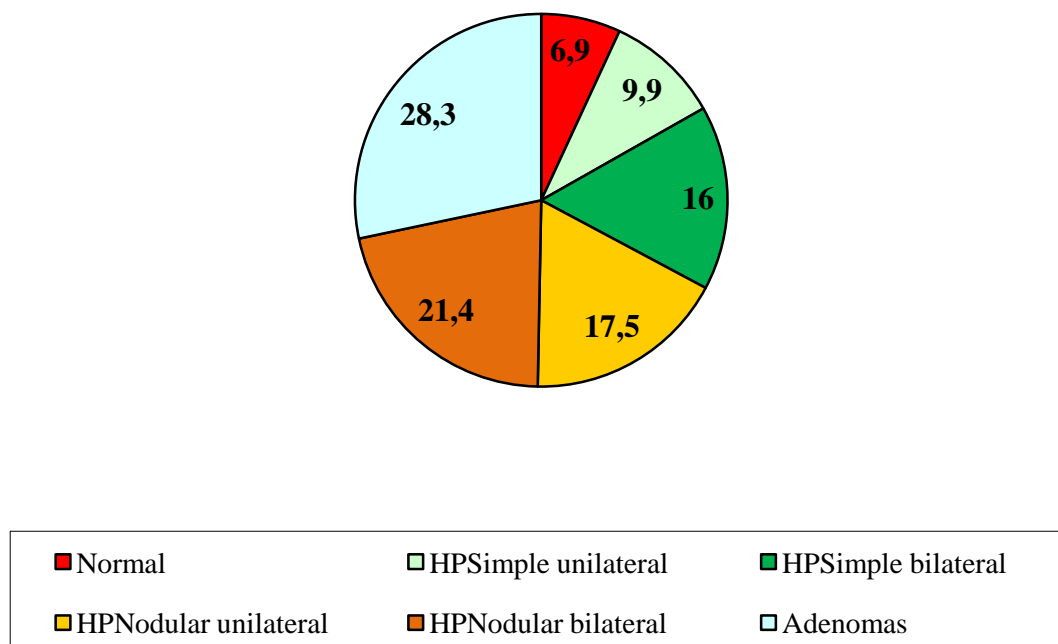
Dentro de las pruebas de imagen, la técnica más utilizada fue la tomografía axial computerizada, que se realizó en un 83,4% de los pacientes. Los resultados detallados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Diagnóstico radiológico por TAC detallado (N=131)

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	% válido
Adenoma izquierdo	17,6
Adenoma derecho	10,7
Hiperplasia izquierda	8,4
Hiperplasia derecha	1,5
Hiperplasia simple bilateral	16,0
Hiperplasia nodular izquierda	16,0
Hiperplasia nodular derecha	1,5
Hiperplasia nodular bilateral	21,4
Normal	6,9

Según esta técnica, la imagen más frecuente es la hiperplasia nodular que se diagnostica en un 38,9%, seguida por el adenoma en un 28,3%, y de la hiperplasia simple en un 25,9%, como se muestra en la figura 2.

Figura 2: Diagnósticos por TAC



Se realizaron 77 gammagrafías con colesterol marcado tras supresión con dexametasona, es decir al 49% de la población. Los hallazgos se describen en la tabla 9.

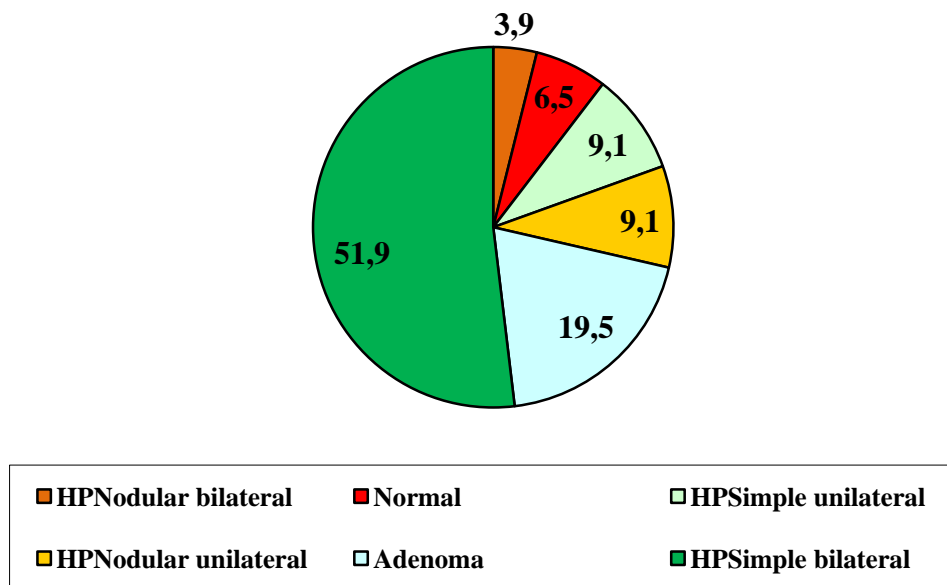
Tabla 9: Diagnóstico por gammagrafía (N=77)

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	% válido
Adenoma izquierdo	7,8
Adenoma derecho	11,7
Hiperplasia izquierda	2,6
Hiperplasia derecha	6,5
Hiperplasia simple bilateral	51,9
Hiperplasia nodular izquierda	3,9
Hiperplasia nodular derecha	5,2
Hiperplasia nodular bilateral	3,9
Normal	6,5

(% válido: 100%= número de pruebas realizadas)

Se muestra en la figura 3 los diagnósticos, como se puede observar el diagnóstico más frecuente es la hiperplasia simple bilateral.

Figura 3: Diagnósticos por gammagrafía.



4.1.3.3. DIAGNÓSTICO FINAL: RESULTADOS DE LAS TOMAS DE MUESTRAS ADRENALES.

Se completó el estudio en más de un tercio de la población, en el 34,4% de los pacientes, con la realización de una venografía adrenal con toma de muestras. Tras completar el estudio diagnóstico (pruebas de imagen, gammagrafía y venografía) el diagnóstico que se asumió como definitivo se muestra en la tabla 10.

Tabla 10: Diagnóstico final.

DIAGNÓSTICO FINAL	% válido
Adenoma izquierdo	9,0
Adenoma derecho	8,4
Hiperplasia izquierda	4,5
Hiperplasia derecha	1,3
Hiperplasia simple bilateral	31,6
Hiperplasia nodular izquierda	9,0
Hiperplasia nodular derecha	1,9
Hiperplasia nodular bilateral	34,2

De las 54 venografías que se realizaron sólo en 12 de ellas se confirmó el adenoma diagnosticado mediante TAC (22,2%); en ellas a un elevado número de pacientes, al 75% se indicó un tratamiento invasivo.

Se modificó el enfoque terapéutico en 24 casos (44,4%) demostrándose secreción bilateral, por lo que se descartó el tratamiento invasivo. La toma de muestras fue concordante con la técnica de imagen en diagnósticos distintos al adenoma en 17 casos (9 confirmando la lateralización en la secreción, y de ellas 5 se intervinieron; y en 8 confirmando la bilateralidad en la producción inadecuada de aldosterona). En la otra toma de muestras se demostró que a pesar de una imagen patológica bilateral la secreción era unilateral.

En conjunto, en más de la mitad de los casos, en 29 casos (53,7%), la venografía con toma de muestras confirmó la imagen morfológica, pero la modificó en los restantes (46,3%).

Así, en el diagnóstico final se puede observar cómo existe una mayor frecuencia de la afectación bilateral (65.8%), con una prevalencia de adenomas del 17,4%, como se muestra en la figura 4.

Figura 4

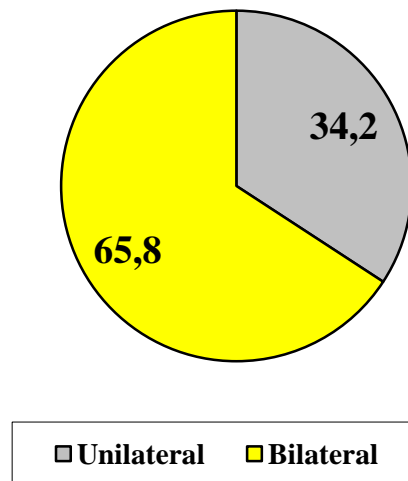


Fig. 4: Diagnóstico final: afectación unilateral/bilateral.

4.1.3.3. DIAGNÓSTICO FINAL: CONCORDANCIA ENTRE PRUEBAS DE IMAGEN

Analizamos la concordancia entre las técnicas diagnósticas utilizadas, el TAC y la gammagrafía, y no se halló concordancia entre sus resultados, obteniendo un índice kappa de 0,00.

Se analizó la concordancia entre los diagnósticos obtenidos en el TAC y los diagnósticos definitivos, que permitió obtener un índice de concordancia moderado (Kappa de 0,57). La sensibilidad para el diagnóstico de adenomas fue del 91,3%, con una especificidad de 63,4%. Para el resto de los diagnósticos, la sensibilidad fue menor, presentando una especificidad reducida (<24%).

El análisis de concordancia entre la gammagrafía y el diagnóstico definitivo obtuvo unos resultados peores que los del TAC, con un índice kappa de 0,38, concordancia débil. La mayor sensibilidad de esta técnica es para la hiperplasia simple bilateral que es del 91,2%.

4.1.3.3. DIAGNÓSTICO FINAL: ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN POR DIAGNÓSTICO SIMPLIFICADO

Podemos dividir a la población reduciendo el diagnóstico a tres categorías según las pruebas de imagen, que serían las siguientes:

- Adenoma: Pacientes con una única imagen patológica, bien definida, compatible con un nódulo único.
- Hiperplasia simple: Aumento de tamaño de las glándulas adrenales, sin alteraciones en la morfología.
- Hiperplasia nodular: Presencia de irregularidades en el contorno de las adrenales, o coexistencia de varios nódulos, bien en una o en las dos glándulas.

En la figura 5 se muestran la distribución de los diagnósticos simplificados.

Figura 5

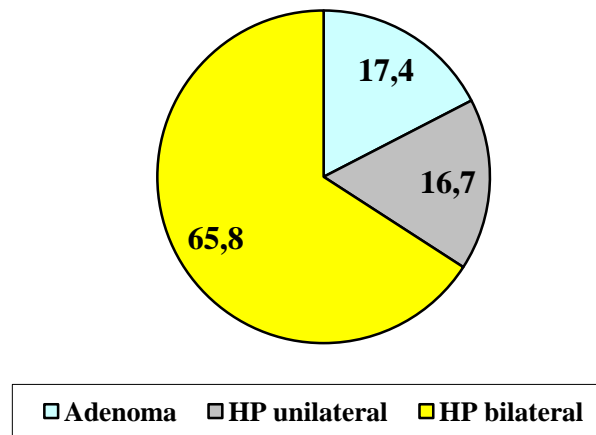
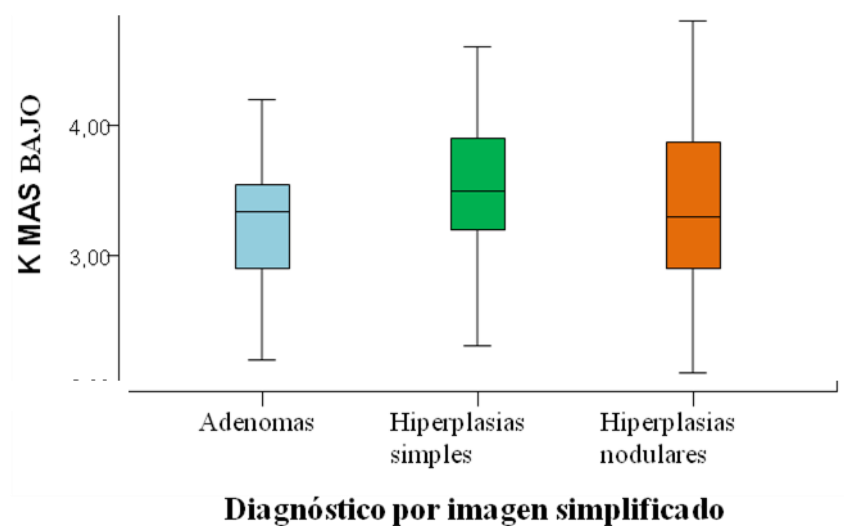


Fig.5: Diagnóstico final simplificado: adenomas (n=27), hiperplasia unilateral (simple/nodular) (n=26), hiperplasia bilateral (simple/nodular) (n=104).

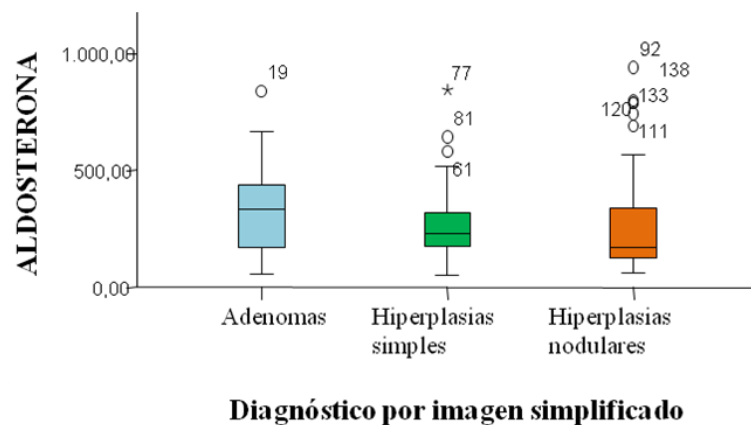
Observamos que, en cuanto a grupo, la media de la cifras de potasio histórico más elevada se corresponden con la hiperplasia simple, pero que el dato más relevante es el gran solapamiento que existe.

Figura 6



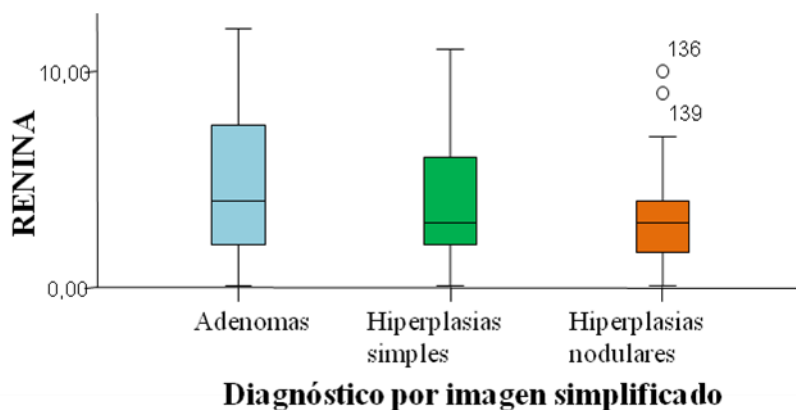
Respecto a la distribución de los niveles séricos de aldosterona en función de los diagnósticos simplificados (adenomas, hiperplasia simple, hiperplasia nodular), se observa que los niveles medios más elevados aparecen en los adenomas, después en las hiperplasia simples y menos elevados en las hiperplasias nodulares, aunque como en la figura anterior, lo más llamativo es el importante solapamiento entre los valores, con una llamativa dispersión de los valores en los casos de adenomas.

Figura 7



Respecto a la distribución de la actividad plasmática de renina por grupos de diagnósticos simplificados, observamos que una vez más el solapamiento es el hallazgo más relevante. Además cabe destacar que, quizás debido a que esta cuantificación es especialmente difícil de realizar y que los valores obtenidos en nuestra población están próximos al límite inferior de detección de la prueba utilizada, en todos los grupos están próximo al nivel indetectable.

Figura 8



Al analizar la población por los grupos diagnósticos simplificados no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados, ni en los clínicos, ni de presiones, ni analíticos.

4.2. POBLACIÓN HIPERTENSA CON HAP:

COMPARACIÓN ENTRE PRESENTACIÓN ATÍPICA (potasio sérico histórico igual o superior a 3,5 mmol/L) FRENTE A TÍPICA (potasio sérico histórico inferior a 3,5 mmol/L).

Para el estudio de la población de pacientes con hiperaldosteronismo se utilizó como variable principal la cifra de potasio sérico histórico más bajo que hubiese presentado el paciente durante su seguimiento, si el potasio sérico se mantuvo al menos en 3,5 mmol/L la forma de presentación clínica se consideró atípica, mientras que si esa cifra fue menor de 3,5 mmol/L la presentación se denominó típica. Con esta división obtuvimos un 44,1% de casos atípicos y un 55,9% de casos típicos.

4.2.1. EPIDEMIOLOGÍA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS.

En la tabla 11 se muestra el resultado de la comparación de variables epidemiológicas y de presión arterial entre las dos presentaciones, atípica (potasio sérico histórico igual o superior a 3,5 mmol/L) frente a típica.

Tabla 11: Comparación entre las dos presentaciones de variables epidemiológicas.

VARIABLE		P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
Nº de pacientes		70	87	
EDAD (años)		56,64 (12,31)	57,18 (11,41)	0,79
SEXO	Mujer	53,1%	34,6%	0,025
	Varón	46,9%	65,4%	
IMC		29,30 (4,75)	28,05 (3,85)	0,092
T evolución HTA (años)		10,97 (9,9)	15,23 (10,2)	0,006

IMC: Índice de masa corporal, T evolución HTA: tiempo de evolución de la hipertensión arterial (en años). Datos expresados como media \pm desviación estándar.

Tabla 12: Comparación de los valores de presión arterial

VARIABLE	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
PAS pre dgco (mmHg)	150,73 (23,034)	161,61 (22,018)	0,004
PAD pre dgco (mmHg)	86,15 (14,07)	94,55 (14,79)	0,001
PAS post tto (mmHg)	127,69 (15,35)	129,43 (14,00)	0,48
PAD post tto (mmHg)	76,34 (9,69)	76,14 (10,5)	0,907

PAS: Presión arterial sistólica, pre dgco: previo al diagnóstico etiológico. PAD: Presión arterial diastólica, post tto: posterior a la instauración del tratamiento específico. Datos expresados como media \pm desviación estándar.

La relación entre los niveles de presión arterial antes del diagnóstico etiológico, tanto sistólica, como diastólica es inversamente proporcional a los valores de potasio séricos: a mayor presión arterial menores cifras de potasio histórico. Estas dos variables están altamente correlacionadas, por lo que incluimos en posteriores análisis sólo la PAD inicial, que presentó mejores resultados en la regresión logística.

Tabla 13: Antecedentes personales y familiares, comparación entre las dos presentaciones.

VARIABLE	P. ATÍPICA K⁺≥3,5 mmol/L	P. TÍPICA K⁺<3,5 mmol/L	p
N	70	87	
AP DM	20,3%	22,2%	0,78
AP DISLIPEMIA	78,1%	71,6%	0,37
AP HIPERURICEMIA	15,6%	29,6%	0,048
AP ICTUS	7,8%	4,9%	0,48
AP C ISQUÉMICA	1,6%	2,5%	0,7
AP FA CRÓNICA	6,3%	3,7%	0,49
AF HTA	55,6%	58,0%	0,77
AF DM	14,3%	16,3%	0,75
AF DISLIPEMIA	3,2%	,0%	0,11
AF ICTUS	15,9%	17,5%	0,8
AF C ISQUÉMICA	7,9%	21,3%	0,028

AP: Antecedentes Personales; AF: Antecedentes Familiares; DM: Diabetes Mellitus; C. ISQUÉMICA: Cardiopatía isquémica; FA Crónica: Fibrilación Auricular Crónica

Existen sólo diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes personales de hiperuricemia que se presentan entre los pacientes con presentación

atípica en un 15.6% frente a un 29.6% entre aquellos con presentación típica, ($p < 0,05$) y respecto a los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica que son más frecuentes en pacientes con presentación típica (21,3% vs 7,95%, $p < 0,023$).

Como se expone en la tabla 14, a pesar de la distinta presentación, no se han hallado diferencias significativas ni en el perfil metabólico, ni en la función renal, ni el perfil lipídico.

Tabla 14: Comparación del perfil analítico reno-metabólico entre las presentaciones de hiperaldosteronismo primario.

VARIABLE	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
N	70	87	
Glucemia basal (mg/dl)	105,2 (17,6)	107,5 (23)	0,5
Ácido úrico (mg/dl)	5,9 (1,9)	5,9 (1,9)	0,98
Creatinina (mg/dl)	1,0 (0,2)	1,1 (0,3)	0,13
Cl creatinina (ml/min)	88,3 (35,6)	91,7 (32,5)	0,56
EUA (mg/g)	20,3 (43,3)	32,6 (4)	0,39
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	201,1 (36,4)	205,4 (36,6)	0,48
COLESTEROL HDL (mg/dl)	57,4 (14,6)	53 (14,6)	0,08
COLESTEROL LDL (mg/dl)	121,5 (32,8)	130,4 (33)	0,11
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	121,6 (67,8)	116,1 (65,5)	0,63

CL creatinina: Aclaramiento de creatinina, EUA: Excreción urinaria de albúmina

4.2.2. ESTUDIO ESPECÍFICO: IONOGRAMA, NIVELES HORMONALES, DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.

Tabla 15: Valores de potasio y sodio sérico y en orina de 24 horas, comparación entre las dos presentaciones.

VARIABLE	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
N	70	87	
K PREVIO (mmol/L)	4,14 (0,44)	3,36 (0,52)	0,000
K POST TTO (mmol/L)	4,47 (0,46)	4,21 (0,52)	0,002
Na⁺ sérico (mmol/L) PREVIO	140,94 (2,36)	140,94 (3,51)	0,99
Na⁺ en orina 24 h PREVIO (mmol/24h)	139,19 (89,14)	133,96 (58,36)	0,75
K⁺ orina 24 h PREVIO (mmol/24h)	69,09 (26,18)	61,06 (29,04)	0,1

PREVIO: antes de la realización del estudio etiológico; POST TTO: posterior a la instauración del tratamiento específico; Na⁺: sodio; K⁺ potasio.

Entre las dos presentaciones las diferencias en los niveles de potasio séricos se mantienen estables tanto antes del diagnóstico como tras la instauración del tratamiento específico. Además no parece que esta diferencia sea por una diferencia en la ingesta de sodio entre los dos grupos, pues como se puede observar en la tabla 15, en la natriuresis no existen diferencias significativas.

Figura 9: Natriuresis (orina 24 horas) mmol/24h



No se objetivaron diferencias entre las presentaciones ni en la actividad plasmática de renina, (P. atípica: mediana 3,0 pg/ml; Rango 0,1-29 pg/ml y P. típica: mediana 4,0; R 0,1-24 pg/ml, $p=0,26$) ni en el cociente aldosterona renina (P. atípica: mediana 62,5; R 21,2-2173, frente a P. típica: mediana de 70,5; R 21-8390, $p=0,27$). Sí se objetivó una diferencia estadísticamente significativas con $p=0,001$ en la concentración de aldosterona plasmática, así en la presentación atípica la mediana fue de 199; R 49-2173, mientras que en la presentación típica la mediana fue de 306; R 56,8-845.

Al aplicar la regresión logística a los tertiles de aldosterona se objetiva que el tercil superior se asocia con la presentación típica, como se muestra en la tabla 16..

Tabla 16: Distribución en tertiles de los niveles plasmáticos de aldosterona, comparación entre las dos presentaciones.

Tertil	P. ATÍPICA K⁺≥3,5 mmol/L	P. TÍPICA K⁺<3,5 mmol/L	p
N	70	87	
1	40,4%	25,9%	0,012
2	43,9%	24,1%	
3	15,8%	50%	

La actividad plasmática de renina es más elevada en pacientes con presentación típica, si se realiza una división en tertiles alcanza significación estadística, como se puede ver en la tabla 17.

Tabla 17: Distribución en tertiles de la actividad plasmática de renina, comparación entre presentaciones.

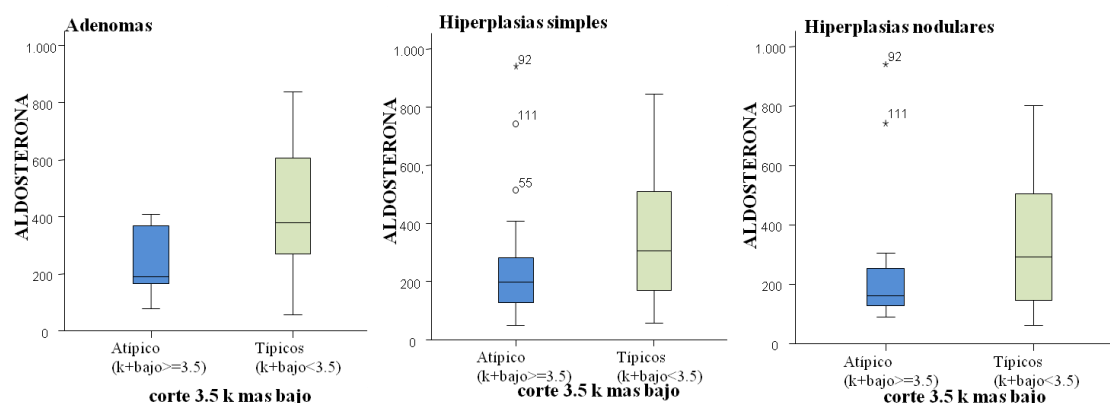
Tertil	P. ATÍPICA K⁺≥3,5 mmol/L	P. TÍPICA K⁺<3,5 mmol/L	p
N	70	87	
1	41,2%	39,7%	0,028
2	36,8%	19%	
3	21,1%	41,4%	

Los pacientes con la presentación típica tienden a presentar unas cifras de actividad plasmática de renina más elevada, y presentan niveles de aldosterona más elevados que los que se presentan en la forma atípica, sin hipokalemia durante su evolución.

El cociente entre la concentración de aldosterona plasmática y la actividad plasmática de renina no se relaciona con la subdivisión de la población de forma diferente estadísticamente significativa.

Las cifras de aldosterona presentan una amplia dispersión, con importante solapamiento en sus valores entre los diagnósticos simplificados, pero independientemente de la morfología, es decir, tanto en los adenomas, hiperplasias nodulares e hiperplasias simples, se observa que siempre son menores sus niveles en los pacientes en los que el hiperaldosteronismo primario se diagnostica tras una presentación atípica. (Figura 9).

Figura 10: Distribución de las dos presentaciones en tres categorías morfológicas: adenomas, hiperplasias simples e hiperplasias nodulares.



Respecto a la utilización de la venografía adrenal con toma de muestras, su indicación ha sido similar, independientemente de la forma de presentación, aunque ligeramente superior en el grupo de pacientes con presentación típica (42,9% vs. 27,1%).

En la distribución de los diagnósticos definitivos simplificados (adenomas, hiperplasias simples, e hiperplasias nodulares) fue similar, independientemente de la forma de presentación. (Tabla 19)

Tabla 18: Comparación entre las dos presentaciones respecto al diagnóstico simplificado.

	P. ATÍPICA K⁺ ≥ 3,5 mmol/L	P. TÍPICA K⁺ < 3,5 mmol/L	p
N	70	87	
Adenomas	9,4%	17,5%	0,26
Hiperplasias simples	45,3%	35,0%	
Hiperplasias nodulares	45,3%	47,5%	

4.2.3. COMPARACIÓN EN LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO, INGRESOS DE CAUSA CARDIOVASCULAR Y DEL PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La prevalencia de síndrome metabólico aunque no muestra diferencias estadísticamente significativas es elevada, independientemente de la forma de presentación. (Tabla 20).

Tabla 19: Distribución de síndrome metabólico según la clasificación de consenso entre las dos presentaciones (115) (116).

SDR. METABÓLICO	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
N	70	87	
SI	51,6%	44,4%	0,39
NO	48,4%	55,6%	

No hay diferencias significativas entre los pacientes con presentación atípica y típica en cuanto a ingresos de causa cardiovascular. (Tabla 21).

Tabla 20: Comparación entre las presentaciones en ingresos por eventos.

INGRESO POR EVENTO	P. ATÍPICA K⁺ ≥ 3,5 mmol/L	P. TÍPICA K⁺ < 3,5 mmol/L	p
N	70	87	
NINGUNO	92,2%	89,6%	0,44
C. ISQUÉMICA	1,6%	5,2%	
ENF. CEREBROVASC	4,7%	1,3%	
E. VASC PERIFÉRICA	0,0%	1,3%	
OTROS	1,6%	2,6%	

C. Isquémica: cardiopatía isquémica, Enf. Cerebrovasc: Enfermedad cerebrovascular, E. Vasc periférica: enfermedad vascular periférica. Otros ingresos son: HTA maligna, preeclampsia con muerte fetal y fibrilación ventricular sostenida.

Tabla 21: Distribución del riesgo cardiovascular según la clasificación de la ESH/ESC 2007, comparación entre presentaciones (5).

RIESGO CARDIOVASC.	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
N	70	87	
POBLACIONAL	6,3%	,0%	0,05
BAJO	9,4%	3,7%	
MODERADO	21,9%	19,8%	
ALTO	43,8%	44,4%	
MUY ALTO	18,8%	32,1%	

R.Cardiovasc.: Riesgo Cardiovascular

En la distribución del riesgo de la sociedad europea de hipertensión/sociedad europea de cardiología, los pacientes con presentación típica parecen presentar un mayor riesgo cardiovascular, aunque no se consigue la significación estadística. (Tabla 22).

Al dicotomizar las categorías de riesgo, entre no riesgo y riesgo cardiovascular sí que se obtiene significación estadística con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con presentación típica. (Tabla 23).

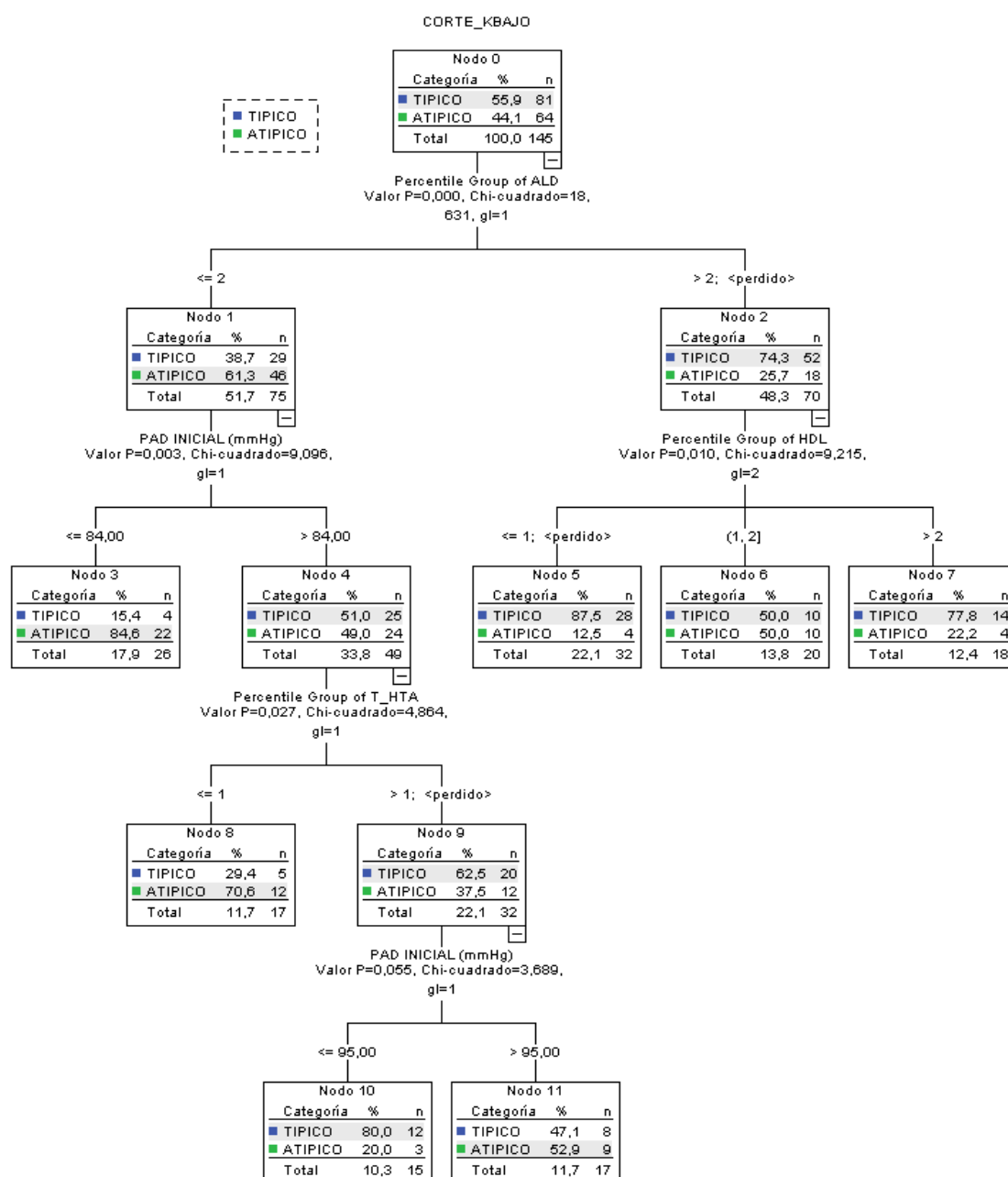
Tabla 22: Distribución de riesgo cardiovascular, simplificado, comparación entre las presentaciones.

R. CARDIOVASC.	P. ATÍPICA $K^+ \geq 3,5$ mmol/L	P. TÍPICA $K^+ < 3,5$ mmol/L	p
N	70	87	
NO RIESGO (POBLACIONAL- BAJO)	15,6%	3,7%	0,013
RIESGO (MODERADO- ALTO-MUY ALTO)	84,4%	96,3%	

4.3. FACTORES ASOCIADOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS A LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El principal discriminante de nuestra población con hiperaldosteronismo primario es el nivel de aldosterona, puesto que como se observa en el gráfico de árbol el 75% de los casos de presentación típica corresponden al tercil de aldosterona más elevada.

Figura 11



El resto de la población con presentación típica, tiene una presión arterial diastólica inicial más elevada. El siguiente factor asociado a la presentación típica es un mayor tiempo de evolución.

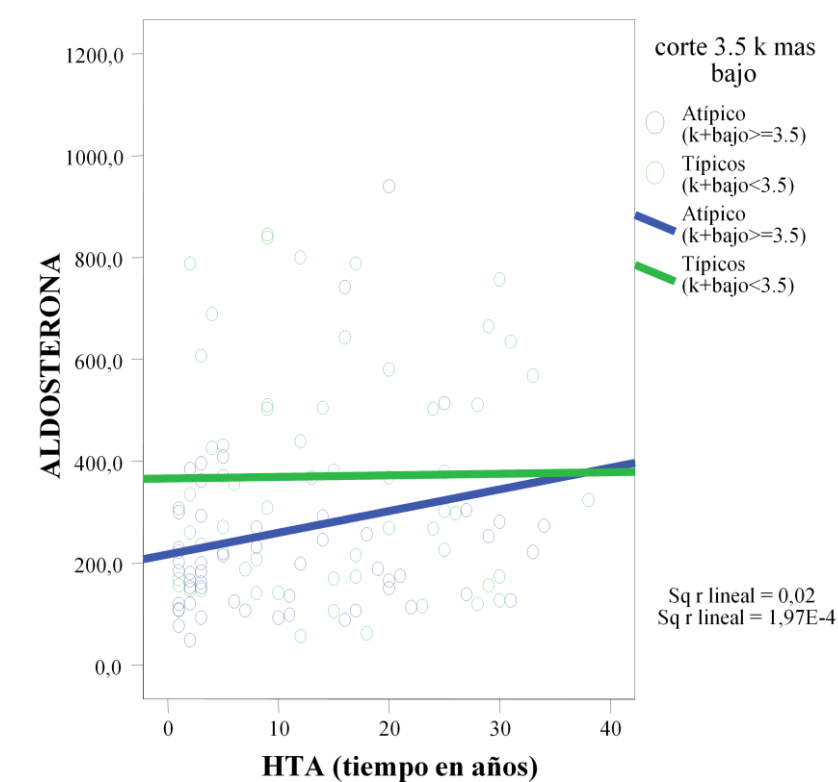
No se pudo realizar una regresión lineal entre las variables porque no presentaban una distribución lineal. Para valorar las relaciones se categorizaron las variables en tertiles y se utilizó la regresión logística.

El nivel de aldosterona se relaciona con las probabilidades de presentación típica de forma directa, (a mayor nivel de aldosterona, menor cifra de potasio histórico) y el tiempo de evolución también (a mayor tiempo de evolución más probabilidad de potasio histórico menor, presentación típica).

La existencia de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz también se relacionó con la presentación típica, es decir, aquellos que la presentaban se asociaban con menores cifras de potasio, presentación típica.

Los niveles de presión arterial inicial, tanto de sistólica, como de diastólica se relacionaron de forma inversa con valores de potasio séricos menores, a mayor presión arterial menores cifras de potasio histórico.

Figura 12: Evolución de aldosterona en los subgrupos de estudio en función del tiempo.



Como se ve en la figura 12, los pacientes que se diagnostican con una presentación típica presentan una concentración de aldosterona más elevada y estable. Sin embargo, aquellos que presentan cifras de potasio normal, muestran un aumento progresivo en las cifras de aldosterona en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad.

DISCUSIÓN

5.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Durante los últimos años se han multiplicado las publicaciones que llaman la atención sobre la causa más frecuente de HTA secundaria, el hiperaldosteronismo primario (42). Esto puede deberse a que su prevalencia ha aumentado de manera significativa al disponer de métodos diagnósticos más sencillos, que se utilizan de forma generalizada, al menos en lo referente al screening (45). Junto a este aumento, se han ido describiendo diferentes presentaciones clínicas de la entidad, de forma que la descripción clásica, en la que aparecía hipertensión junto con hipokaliemia, previamente asumidas como patognomónica de este diagnóstico ha dejado paso a una amplia variedad de cuadros clínicos (50). Igualmente, se han puesto en cuestión los hallazgos anatómicos, pues en muchos casos no son capaces de diferenciar entre las dos entidades que conformaban tradicionalmente el cuadro: el adenoma productor de aldosterona y la hiperplasia suprarrenal, sobre todo cuando esta es unilateral y/o nodular (65).

Pero, realmente, el interés creciente en esta causa de HTA secundaria viene dado por el hecho de que los sujetos que lo padecen presentan un claro aumento de su riesgo cardiovascular (45) (52), y que si se realiza un diagnóstico temprano se puede valorar, en algunos casos, una curación quirúrgica (54), que es una singularidad muy relevante, y una opción terapéutica coste efectiva (49), y en el resto de los casos, al menos la elección de un tratamiento específico que obtiene unos excelentes resultados en el control de los pacientes, como confirmó Catena en 2008 tras un seguimiento a largo plazo (7,4 años) (98).

A nivel nacional pocos han sido los estudios publicados (47) (48), y tan sólo uno analiza lesión de órgano diana, limitándose a nivel cardíaco.

Con este estudio, nos propusimos mejorar nuestro conocimiento sobre el hiperaldosteronismo primario. Para ello estudiamos tanto el motivo del estudio etiológico, como el cuadro clínico y el bioquímico que presentaban los pacientes diagnosticados en la unidad de HTA del Hospital Clínico San Carlos, asumiendo el sesgo de selección que supone estudiar la población de una unidad de referencia en un

hospital terciario, y estudiar la eventual presencia de predictores clínicos o bioquímicos que pudieran ayudar a discriminar entre las distintas presentaciones clínicas.

Nuestra serie es de las más numerosas de las publicadas en la literatura que no describen registros nacionales.

Tabla 23: Series publicadas

Autor	Año	P	N	Edad media	S (%♂)	T. HTA	Aden %	Típ %	R
Mosso	2003	0	37	48,4(10,5)	30,6		5,4	2,7	(67)
Milliez	2005	1	124	52 (10)	67	---	52		(52)
Ting-Yu Chiou	2009	2	52	43 (10)	40,4	6 (5,4)	100	92	(100)
Abad	2011	3	157	56,9 (11,7)	56,1	13,2 (10)	17,4	55,9	

P: País de publicación: 0 Italia 1 Francia, 2 Taiwán, 3 España; N: número de pacientes del estudio. S (%♂): Sexo (% de varones); T. HTA: Tiempo de evolución de la HTA; Aden%: % de pacientes diagnosticados de adenomas; Típ%: % de pacientes con presentación típica; R: número de referencia.

5.2. MOTIVO DEL ESTUDIO ETIOLÓGICO.

En la guía de la sociedad europea de HTA de la ESH/ESC publicada en el 2007 (5), se define el grupo poblacional en el que se debe descartar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Según esta guía sólo a los pacientes que presentan HTA e hipokaliemia y los que tengan HTA refractaria deberían ser estudiados. Sin embargo, la guía más reciente de la sociedad de endocrinología del 2008, considera que se debe ampliar la población diana sobre la que realizar el estudio, puesto que se ha descrito una mayor prevalencia de hiperaldosteronismo primario en otros grupos de pacientes (45). Así, deben de ser estudiados, tanto los pacientes con HTA moderada-severa (grado II-III de la clasificación de la ESH/ESC 2007 (5)), como los que sean diagnosticados de hipertensión e incidentaloma adrenal, sin olvidar a los que tienen antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular a edad muy temprana (45).

En nuestra población, de haber aplicado estos criterios de forma estricta sólo se hubiesen estudiado al 85,8% de los pacientes. En el 14,2% restante, encontramos a pacientes cuyo motivo para la realización del estudio etiológico fueron el estudio por protocolo de HTA en paciente joven (menor de 40 años), o la presencia de crisis hipertensivas, puesto que presentaban presión arterial en el rango de HTA grado I (PA menor de 160/100 mmHg) en el momento de la evaluación en consulta y no tenían antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular precoz.

Queremos destacar que estos datos son de especial relevancia. Por un lado, tener una edad menor es uno de los predictores de curación en algunos estudios. Harris comunicó en 2003 que la mayor edad era un factor asociado a no curación tras la adrenalectomía de un adenoma productor de aldosterona por hiperaldosteronismo primario (104) en su estudio la media de edad de los que no se curaban era de 55 años frente a los 44 años de los pacientes que obtenían una mejor respuesta. En este mismo sentido, Lumanchi comunica en el 2005, después de realizar un seguimiento a 98 pacientes durante una media de 81 meses tras la adrenalectomía, que una mayor edad y una duración de la hipertensión más prolongada eran las dos variables que en la regresión logística se correlacionaban con la HTA no resuelta (102). Estos resultados confirman que a todos los pacientes hipertensos jóvenes se les debe realizar un estudio

etiológico completo de HTA secundaria, puesto que si se obtiene el diagnóstico de hiperaldosteronismo por adenoma productor de aldosterona, su probabilidad de curación tras la extirpación quirúrgica del adenoma será más elevada que si se retrasa este diagnóstico.

Por otro lado, los pacientes que presentan en la evolución de su hipertensión arterial crisis hipertensivas, entidad con definición poco precisa, que se asimila a la entidad que las guías denominan urgencias hipertensivas, es decir, pacientes que consultan con cifras muy elevadas de presión arterial pero sin evidencia de daño orgánico agudo, presentan como se ha publicado recientemente, un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares (117). Mejorar el manejo de estos pacientes, mediante la instauración de un tratamiento específico permitirá un control más estricto. Además, Labinson en 2006 ya habían comunicado una serie de 8 casos de pacientes con emergencias hipertensivas en los que se encontró un hiperaldosteronismo primario, es decir, con cuadros de evolución fluctuante (118).

Se debe resaltar la necesidad de que la valoración de los pacientes debe de tener una perspectiva longitudinal. Al enfrentarnos a parámetros biológicos, sujetos a fluctuaciones deberemos intentar conocer al menos las más relevantes a nivel clínico. En nuestro análisis encontramos que aunque sólo en el 38,9% de los pacientes el motivo del estudio fue la presencia de hipokaliemia, existía otro 17% de la población que había presentado cifras de potasio por debajo del rango de la normalidad durante su periodo de seguimiento en la unidad. En el contexto del hiperaldosteronismo primario enfatizar que cuando un paciente hipertenso tratado con diuréticos tiazídicos presenta hipokaliemia se puede considerar un efecto secundario farmacológico y no se inicia un estudio etiológico posterior.

Aunque la importancia en la prevalencia del hiperaldosteronismo está aceptada, puesto que está aceptado que es la causa de hipertensión arterial secundaria endocrinológica más frecuente, cabe subrayar que de los 157 pacientes que han sido diagnosticados en nuestra Unidad de HTA, solamente habían sido derivados un 4,6% con la sospecha de hiperaldosteronismo primario desde Atención Primaria, lo que confirma el bajo grado de sospecha que existe actualmente para esta entidad

5.3 MÉTODO DE CRIBADO

En nuestra Unidad, para el diagnóstico del hiperaldosteronismo se fijó como punto de corte en el cociente entre la concentración plasmática de aldosterona, medida en ng/dl, y la actividad plasmática de renina, cuantificada como ng/ml/h, un valor superior a $25 \text{ (ng/dl) / (ng/ml h}^{-1}\text{)}$, que está próximo al más bajo aceptado en la literatura para este método de cribado (45). Nuestra Unidad de HTA es Centro de Excelencia de la Sociedad Europea de Hipertensión, y recibe a pacientes derivados no sólo desde Atención Primaria, sino también de otras especialidades del propio hospital o incluso procedentes de otros centros hospitalarios de tercer nivel. Nuestros pacientes son en su mayoría de manejo complejo, por lo que no son representativos de la población hipertensa general.

Puesto que el motivo más frecuente para la realización del estudio etiológico en nuestra población fue el estudio de hipertensos con HTA refractaria cabe recalcar que debido al largo periodo de inclusión se han producido cambios en la metodología para su diagnóstico. Así, los datos más antiguos se obtuvieron durante un ingreso hospitalario en el que se retiraba el tratamiento farmacológico, mientras se mantenía una vigilancia estrecha. Sin embargo, dado que para este grupo de pacientes la suspensión del tratamiento hipotensor puede suponer un riesgo para su salud y que la literatura especializada apoya la validez para la interpretación del CAR sin necesidad de su suspensión (76), esta metodología se fue abandonando y en la mayoría de nuestros pacientes la obtención de la muestra se realizó de forma ambulatoria, manteniendo el tratamiento, siempre que no incluyera antagonistas de los mineralocorticoides, ya que estos sí se sustituían durante el periodo necesario.

De ser considerado apropiado, sobre todo en pacientes jóvenes con hipertensión leve, se puede retrasar el inicio del tratamiento hipotensor hasta realizar la extracción de la muestra para el método de cribado. Cuando se necesite monoterapia o biterapia, bien en el estudio de protocolo del paciente joven o en pacientes que cursan con buen control salvo que padecen crisis hipertensivas, se eligen prioritariamente fármacos que pertenezcan a una de las siguientes familias (72):

- A. Calcioantagonistas dihidropiridínicos:
 - a. estimulan la renina, probablemente por activar el reflejo simpático estimulador al reducir la presión arterial, y por el efecto natriurético y la estimulación directa mediante vías dependientes de calcio;
 - b. reducen la producción de aldosterona al interferir con pasos dependientes de calcio en la biosíntesis intracelular.

- B. Diuréticos tiazídicos:
 - a. producen una contracción de la volemia que estimula el sistema nervioso simpático;
 - b. aumentan la pérdida renal de potasio, por lo que reducen la secreción de aldosterona.

- C. Fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina: inhibidores del enzima de conversión (IECAS) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) que interfieren con la contrarregulación negativa de la angiotensina II en la producción de renina.

El efecto neto de las tres familias utilizadas es una mejora en la especificidad del cociente, puesto que por sus efectos biológicos producen un aumento en los falsos negativos.

Un test de cribado debe de presentar una elevada sensibilidad, que permita seleccionar a los pacientes que presentan una elevada probabilidad de padecer la enfermedad, por lo que suelen presentar un elevado porcentaje de falsos positivos (49).

Por todo lo anteriormente expuesto, y puesto que podemos considerar que nuestra población presenta características que determinan una elevada prevalencia de hiperaldosteronismo, se decidió no realizar en nuestro protocolo diagnóstico ningún test funcional de confirmación.

En la literatura existen series (47) (53) (59) que no describen en su metodología la realización de estos métodos para asumir el diagnóstico y como ya se revisó en la introducción, el significado de los resultados no siempre son interpretables. Insistir en que en nuestra población, con una frecuencia elevada de HTA refractaria, la realización de dichos test puede ser peligroso para los pacientes. Por ello, cuando los pacientes presentaban un CAR superior a 25 se les indicaba la realización de una prueba de imagen como segundo estudio.

5.4. COMPARACIÓN DEL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO CON PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES SEGUIDOS EN LA UNIDAD DE HTA.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de los pacientes, así, los hipertensos con hiperaldosteronismo son más jóvenes que los pacientes con HTA esencial, dato que coincide con lo comunicado por Mosso (67). Al tratarse de una población joven, con una expectativa de vida prolongada, se debe de resaltar que la curación o, al menos, la instauración de un tratamiento específico aportará un beneficio clínico importante.

Otra de las diferencias encontradas es la mayor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, que de confirmarse en futuros estudios con un mayor número de sujetos se podría precisar en la definición de la población diana en la que se justifique la realización de un estudio dirigido a descartar el hiperaldosteronismo primario. La importancia de los antecedentes familiares precoces de enfermedad cardiovascular está aceptada en población general, de tal forma que para la guía europea de hipertensión (5), su presencia se considera uno de los factores de riesgo valorables. En el reciente estudio de Scheuner se ha demostrado que la valoración de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica puede incrementar el valor predictivo positivo de determinadas estimaciones de riesgo, argumentando que subyace una agrupación de factores de riesgo genéticos, sobre los que una vez sean identificados se podrán aplicar test genéticos (119). El hiperaldosteronismo primario puede deberse a distintas mutaciones en los genes que participan en la estereoidogénesis. Esto provoca una alteración en los mecanismos de la regulación de la síntesis de aldosterona, que se traduce en las alteraciones hormonales que en la actualidad podemos detectar. Además es bien conocido el efecto deletéreo de niveles elevados de aldosterona circulante en tejido miocárdico, donde produce fibrosis (36). Se conocen formas hereditarias de hiperaldosteronismo primario, como el aldosteronismo remediable con glucocorticoides tipo I, que tiene una herencia autosómica dominante, y del que existe un test genético (72). Además, se ha encontrado cierta trazabilidad hereditaria para el resultado del

cociente entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de renina plasmática (120). Así, en nuestra población cobran más relevancia los antecedentes familiares, puesto que pueden indicar un estrato genético común.

En nuestro trabajo, también hemos hallado que a pesar de la menor edad de los pacientes con hiperaldosteronismo, presentan cifras de presión arterial más elevadas antes del diagnóstico etiológico, congruente con datos publicados en otras series como la de Mosso (67).

También presentan una mayor repercusión en cuanto a lesión a nivel cardiaco valorado como hipertrofia concéntrica en el ecocardiograma, resultado congruente con el comunicado por Morillas (48).

Sin embargo, es destacable que a nivel renal, no se objetivan diferencias en cuanto a las cifras de creatinina, detalle en el que coincidimos con los datos publicados por Milliez (52), y Rossi que no encuentra diferencias en el filtrado glomerular (51), aunque divergen de otros publicados en la literatura, como los de Reincke (121). En cuanto a la excreción urinaria de albúmina, en nuestros pacientes los datos reflejan un menor daño a dicho nivel, de forma estadísticamente significativa que la cohorte de HTA esencial seguidos en la Unidad de HTA, en contra de lo publicado tanto por Rossi (57), como por Sechi, que relaciona la pérdida de proteínas urinarias con la existencia de una alteración de la hemodinámica intrarrenal que justifica la hiperfiltración, y que es reversible tras la instauración del tratamiento específico, médico o quirúrgico (122). Quizás podamos explicar este resultado por el alto porcentaje de pacientes que componen nuestra muestra de estudio con HTA refractaria, en cuyo régimen terapéutico contaban con fármacos que actúan bloqueando el sistema renina-angiotensina, y que poseen un efecto antiproteinúrico bien conocido (5).

Presentan una menor glucemia basal, diferencia no esperable por el papel de la aldosterona en el metabolismo hidrocarbonado (38), y que no había sido descrita en otros estudios que la valoran (58) (59). Una explicación plausible puede encontrarse en la diferencia de edad, es decir, al ser sujetos más jóvenes no han desarrollado alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado detectables en el momento del diagnóstico. Apoyaría también esta explicación el que los estudios que presentan este

dato están compuestos por cohortes con mayor edad en el grupo de pacientes con hiperaldosteronismo primario, desapareciendo la significación estadística, aunque comunican glucemias basales más reducidas en este grupo.

Respecto a la similitud en el perfil lipídico, nuestros datos coinciden con los publicados tanto por Bernini (56) como por Holaj (59), aunque este último sí encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol HDL, menores en los pacientes con hiperaldosteronismo, no debemos olvidar que el estudio se realizó en poblaciones mucho más reducidas (33 sujetos diagnosticados de hiperaldosteronismo y 52 hipertensos esenciales) que la estudiada por nosotros. La falta de diferencias quizás radique en los datos de la obesidad central, que es muy prevalente en ambas poblaciones.

Previo al estudio, los pacientes de la población de hiperaldosteronismo primario tienen cifras de presión arterial más elevadas que las de la población de hipertensos esenciales seguida en nuestra Unidad de HTA, pero tras el diagnóstico se consigue un mejor control. Esto confirma que un correcto diagnóstico, y por lo tanto, la instauración de un tratamiento específico logra mejorar el grado de control y el descenso de las cifras de presión arterial de la población con hiperaldosteronismo primario, siendo estos datos compatibles con los publicados anteriormente, tanto en la revisión realizada por Mulatero (50), como en la de Lim (41).

En cuanto a la distribución de riesgo cardiovascular, aplicando las guías europeas del 2007 (5) nuestra población presenta un perfil de mayor riesgo cardiovascular que el de los pacientes con HTA esencial, dato aceptado por la literatura especializada (45) (52) (60). Esta diferencia aparece a pesar de que la población afecta es más joven y que se compara con una cohorte de hipertensos seguidos en una unidad terciaria, por lo que es asumible que su riesgo es superior al de otras poblaciones de hipertensos. Este aumento de riesgo se relaciona probablemente con los efectos deletéreos que produce una exposición prolongada a niveles elevados de aldosterona (52), y existe a pesar de una menor prevalencia de síndrome metabólico en la población con hiperaldosteronismo primario que en la población de hipertensos esenciales seguidos en la unidad de HTA (114).

Creemos que la importante variación en la distribución del tiempo de evolución de la HTA, cuyo rango en nuestro estudio es desde 1 año o menos, a 47 años, puede ser una de las razones que expliquen la dispersión en algunos de los resultados obtenidos, como las determinaciones hormonales de actividad de renina plasmática y/o concentración de aldosterona plasmática.

Es interesante que esta amplia dispersión respecto al tiempo de evolución de la hipertensión sea una constante en las series publicadas, lo que podría explicar, al menos en parte la variabilidad en los datos obtenidos, algunos de ellos contradictorios (57) (60) (61) (85). Es destacable que, según nuestros datos, incluso las determinaciones diagnósticas pueden evolucionar a lo largo del tiempo de evolución, por lo que estaríamos analizando un conjunto heterogéneo de pacientes, unificando datos de pacientes que se han detectado en distintos puntos evolutivos de la historia natural del hiperaldosteronismo primario.

5.5. MÉTODO DIAGNÓSTICO: IMPORTANCIA DE LA VENOGRAFÍA ADRENAL.

Algunos autores basan la indicación quirúrgica de los pacientes con hiperaldosteronismo en la demostración en la tomografía axial computerizada de una lesión compatible con un adenoma (91), aunque este procedimiento ha tenido críticas por expertos internacionales (93).

Si analizamos los datos obtenidos en nuestro estudio con la tomografía axial computerizada, encontramos una mayor prevalencia de imágenes patológicas en el lado izquierdo. Este resultado no se puede explicar a través de ningún mecanismo fisiopatológico, y además no se reproduce cuando se valoran los diagnósticos obtenidos por otras pruebas de imagen, como la gammagrafía con colesterol marcado, quizás la explicación se encuentre en la mayor dificultad que tiene el radiólogo para la correcta visualización de la glándula adrenal derecha. Este dato ya se había comunicado por Kempers que describe en su revisión sistemática que los pacientes que en la venografía con toma de muestras se observaba una secreción bilateral de aldosterona, la patología detectada por la TAC o la resonancia magnética era más frecuente en el lado izquierdo (92).

Nuestros resultados concuerdan con lo defendido en la bibliografía especializada en contra del uso de las técnicas diagnósticas de imagen como única prueba diagnóstica para la toma de decisiones, sobre todo la de intervenir quirúrgicamente (49) (92). Aunque se ha obtenido una concordancia moderada entre los resultados de la TAC y el diagnóstico definitivo, su sensibilidad para diagnósticos alternativos al adenoma fue muy baja. Al ser baja la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas se hace necesario que se realice un estudio completo para poder obtener el diagnóstico definitivo. Este estudio debe de incluir la venografía con toma de muestras adrenales sobre todo cuando se valore la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Se debe tener en cuenta que cada prueba diagnóstica posee una sensibilidad y especificidad diferente para cada alteración morfológica de las adrenales. Esto implica

que la valoración de cada paciente debe de realizarse valorando todos los datos disponibles y de forma reglada.

En nuestro estudio cuando aplicamos el esquema diagnóstico completo observamos cómo la patología bilateral es más frecuente en nuestra población, coincidiendo tanto con los datos publicados por Rossi, que divide sus resultados entre adenoma productor de aldosterona (en un 42,9%) y hiperplasia adrenal idiopática (en el resto, 57,1%) (51) como con los publicados en el estudio multicéntrico de los cinco continentes (50).

Que en la mayoría de los casos se obtenga como diagnóstico una patología bilateral, y por tanto, que la intervención quirúrgica no forme parte del arsenal terapéutico, no debe de suponer que no se deba realizar el estudio etiológico. En nuestro estudio se observa que el beneficio de los pacientes tras el correcto diagnóstico y la instauración de un tratamiento farmacológico específico es muy importante, dato que Catena ya había comunicado (61).

5.6. ESTUDIO DE LA POBLACIÓN POR NIVEL DE POTASIO HISTÓRICO.

Se subdividió a la población diagnosticada de hiperaldosteronismo primario según el valor de potasio sérico más bajo que los pacientes hubiesen presentado durante el seguimiento tras desechar otras divisiones posibles. Estudiar a nuestra población en función de su imagen morfológica, es decir, entre adenoma productor de aldosterona (nódulo adrenal) e hiperaldosteronismo idiopático (hiperplasia simple bilateral), se rechazó puesto que en la bibliografía existen datos respecto a su inconsistencia, así Rossi defiende que el hiperaldosteronismo primario supone un continuo patológico con múltiples cuadros morfológicos intermedios (38).

A esta cifra del potasio más reducido documentada se le denominó potasio histórico. Dividimos a la población con hiperaldosteronismo en dos grupos, al primer grupo, en el que el potasio histórico era menor de 3,5 mmol/L, se le denominó presentación típica, por ser la hipokaliemia la condición clásica de sospecha, ya descrita por Conn. Frente a esta presentación, se ha denominado presentación atípica cuando el potasio histórico se ha mantenido en los límites normales, es decir, siempre por encima de 3.5 mmol/L. Es esta última presentación, la denominada en nuestro trabajo como atípica, la que ha suscitado un mayor interés en los últimos años por suponer un cambio sustancial en el paradigma previamente aceptado. Además encontramos en la literatura aproximaciones a cohortes de hiperaldosteronismo similares, como se expondrá más adelante.

Como primera aproximación a nuestra subdivisión valoramos los datos del ionograma tanto sérico como su cuantificación en diuresis de 24 horas. Mediante este análisis podemos descartar que la presencia de hipokaliemia en nuestro estudio pueda deberse a que los pacientes realicen dietas cuantitativamente diferentes en el aporte de sodio y del potasio.

En el grupo de presentación típica, las cifras reducidas de la kaliemia podrían deberse a una ingesta excesiva de sodio dietético, pero se descarta puesto que la ingesta de sal, inferida por la cuantificación de sodio en orina de 24 horas, es similar a la de los

pacientes con presentación atípica (mediana 134, media 134 mmol/24h en pacientes con presentación típica, frente a mediana 123, media 139,2 mmol/24h en atípicos) sin diferencias estadísticamente significativas, además de ser muy aceptable para un grupo de hipertensos no controlados. Además, los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo, independientemente de la forma de presentación tienen natremias en el rango de la normalidad.

Se quiso confirmar que la división de la población en función del valor del potasio histórico era estable a lo largo del seguimiento, para ello se analizó el resto de valores disponibles de potasio sérico. Se realizaron comparaciones con los valores de kaliemia tanto en la primera muestra obtenida en la unidad como la obtenida después de instaurar el tratamiento específico, y las diferencias entre los subgrupos de estudio se mantienen a lo largo del seguimiento, siempre con significación estadística. La población con presentación típica tiene de forma constante cifras de potasio sérico menor.

El mantenimiento de la diferencia en la kaliemia entre las dos presentaciones tras la instauración de tratamiento dirigido ocurre a pesar de que ambos grupos presentan kaliemias en el rango de la normalidad.

Figura 13: K⁺ inicial

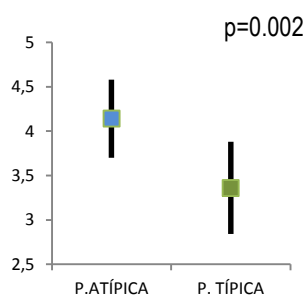
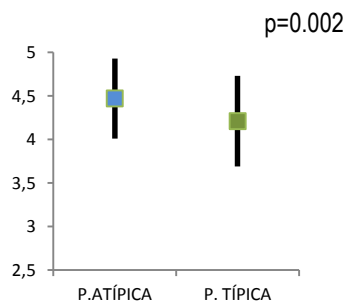


Figura 14: K⁺ post tratamiento



Se valoró la posibilidad de que las diferencias pudiesen deberse a una disparidad en la ingesta de potasio. Se analizó con este fin la kaliuresis en 24 horas, que en ambas poblaciones es superior a 30 mmol/24 horas, y no se muestran diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos.

Respecto a las características clínicas, no se observan diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos en cuanto a la edad, pero sí en cuanto al

tiempo de evolución de HTA, con una duración mayor de los pacientes con la presentación típica ($p=0,006$), siendo también mayor la proporción de varones ($p=0,025$) en esta presentación. En nuestro estudio, el sexo femenino se asocia de forma significativa a la presentación de hiperaldosteronismo con presentación atípica. Recordar que uno de los factores que de forma repetida se han asociado a curación tras la adrenalectomía es un tiempo de hipertensión más reducido, que en el estudio de Celen fue menor de cinco años (103), lo que nos debe llevar a reflexionar sobre la importancia de una actitud activa en el intento de obtener un diagnóstico específico, sobre todo en el grupo de los pacientes con presentación atípica.

Es de destacar que la media de las presiones arteriales de ambos grupos no están controladas a pesar de que la mayoría de la población recibía tratamiento farmacológico antihipertensivo, son más elevadas en los pacientes con presentación típica, tanto la sistólica como la diastólica, ($p=0,004$), teniendo la media de PAS en HTA grado 2 según criterios de la guía europea (5). Este dato es similar al de la cohorte alemana de Born-Frontsberg que presentaban PA $164\pm 29/96\pm 18$ mmHg en el grupo diagnosticado con hipokaliemia frente a $155\pm 27/93\pm 15$ mmHg en el que se mantenía el potasio en rango normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (60).

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las distintas formas de presentación en relación con la obesidad; ni en la obesidad global, valorada por el índice de masa corporal, ni en la obesidad abdominal, valorada por el perímetro de cintura. Tampoco se han detectado diferencias significativas en la distribución del síndrome metabólico entre las dos presentaciones.

Respecto a los antecedentes personales sólo detectamos diferencias en la hiperuricemia, con una mayor aparición en los pacientes con presentación típica. En la literatura se han descrito casos de nefrolitiasis con cálculos de composición mixta, ácido úrico y calcio (123) (124) aunque existen datos que apoyan justo unos resultados contrarios a los nuestros (125).

Nuestra cohorte es comparable a la publicación del registro alemán (60), en el que también se analiza el perfil de los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo en función de la cifra de potasio sérico. Como se muestra en la tabla 26, se obtienen

datos muy similares en algunos aspectos como la edad, sexo, IMC, cifras de PA, duración de la HTA y porcentaje de pacientes con hipokaliemia.

Tabla 24: Comparación del registro alemán con los datos del HCSC.

VARIABLES	DATOS ALEMANIA	DATOS HCSC
Número	553	157
P. atípico (% del total)	56,1%	44,1%
Sexo (% ♂)	59%	56,1%
Edad (años)	61±13	56,8±11,7
PA (mmHg)	167±29/98±18	156±23/90±15
Duración HTA (años)	12±10	13,2±10
IMC (kg/m ²)	28±5	29±4,9
TAC (% realizados)	55	83,4
Venografía (% hechas)	32%	34,4
% Intervenido	33%	15%

P. atípico: Presentación atípica, $K^+ \geq 3.5$ mmol/L (%), HCSC: Hospital Clínico San Carlos.

También se repite el resultado de una mayor frecuencia de la presentación atípica en los varones. Sin embargo, en la cohorte alemana las diferencias en las cifras de PA previas al diagnóstico etiológico no son estadísticamente distintas, (PAS de 167±30 mmHg vs. 169±31 mmHg; PAD 98±17 mmHg vs 99±18 mmHg), a diferencia de lo que ocurre en nuestra población. Otra diferencia a resaltar es el mayor porcentaje de pacientes que son intervenidos, que es mayor en el estudio alemán, que en nuestro centro, al igual que en otros centros con disponibilidad para la toma de muestras (50), siendo un punto a reflexionar para modificar la actitud terapéutica en el manejo de nuestros pacientes.

En nuestra población, la división de la población según la forma de presentación no implica diferencias en el perfil bioquímico valorado (glucemia basal, perfil lipídico) ni en los datos de lesión de órgano diana (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina).

En cuanto al estudio hormonal, en nuestra población sólo la concentración de aldosterona es estadísticamente diferente, siendo más elevada en los pacientes con presentación típica, aunque los valores de la media y la mediana son muy superiores a los valores de referencia de normalidad en población general, esta diferencia también aparece en el estudio alemán (60). Las cifras de actividad plasmática de renina, aunque se encuentran por debajo del rango de la normalidad, presentan una gran dispersión, que quizás se expliquen por la baja ingesta de sodio de nuestra población, puesto que un aporte bajo de sodio estimula la síntesis renina, a pesar de que la natremia sérica está conservada, y por la toma de algunos fármacos antihipertensivos que la estimulan. El valor de la media y la mediana del cociente aldosterona/actividad plasmática de renina, es también muy superior a la cifra de corte que se defiende en la literatura para proseguir con el protocolo diagnóstico.

Además en el estudio de la cohorte alemana, los niveles de aldosterona se correlacionan de manera significativa y positiva con la prevalencia de comorbilidades (enfermedades cerebrovasculares, enfermedad cardíaca, arritmias, insuficiencia renal crónica y apnea del sueño), sin diferencia entre los tipos de presentaciones (60).

En cuanto a la distribución del diagnóstico definitivo, es decir, el diagnóstico final tras las pruebas de imagen/pruebas funcionales/venografía con toma de muestras, no existen diferencias entre las dos presentaciones. Este resultado en cierta forma contradice la clasificación por subtipos que defiende la guía de la sociedad de endocrinología: adenoma vs hiperplasia bilateral (45), aunque en la última guía ya se propugna por un enfoque más práctico. Así se recalca que lo importante es que la secreción aumentada de aldosterona sea unilateral o bilateral, puesto que la primera permite un cambio en el enfoque terapéutico, la valoración de la opción quirúrgica. Además, en la literatura ya se había descrito que incluso en otras presentaciones de hiperaldosteronismo, en las que se sospecha que se puede deber a una enfermedad monogénica, como en el hiperaldosteronismo familiar tipo II, existe una gran variabilidad fenotípica, describiéndose casos tanto de adenoma como de hiperplasia bilateral (126).

Rossi había descrito que no existían diferencias en los valores del estudio hormonal (niveles de aldosterona, actividad plasmática de renina y cociente renina aldosterona) cuando se analizaba a un grupo de pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo subdivididos en función del diagnóstico anatómico, con un número de pacientes más reducido que el nuestro (64 pacientes en el estudio de Rossi vs 157 pacientes en nuestra serie) (57), aunque sí que encontró un correlato anatómico con los niveles de potasio sérico, así los pacientes que habían sido diagnosticados de adenoma productor de aldosterona presentaban una prevalencia de hipokaliemia, próxima al 50%, muy superior a los que fueron diagnosticados de hiperaldosteronismo idiopático, que no alcanzó el 17%, también con un menor número de pacientes que en nuestra muestra (126 vs 157) (51), datos que no se confirman en nuestra cohorte.

Lo que sí que observamos en nuestro estudio es que cuando analizamos los tres grupos de diagnóstico anatómico simplificado, adenoma, hiperplasia nodular e hiperplasia simple, hay una tendencia mantenida a presentar cifras de aldosterona más elevadas en los pacientes que tienen una presentación típica ($K < 3,5$ mmol/L) que aquellos que han sido diagnosticados con la presentación atípica, independiente de la presentación anatómica.

En cuanto a la utilización de la venografía con toma de muestras no existen diferencias en su realización, siendo solicitada ante la sospecha de patología unilateral como medida previa a la intervención invasiva, independientemente de la forma de presentación.

Se ha estudiado la prevalencia del síndrome metabólico en la población diagnosticada de hiperaldosteronismo, pero no se han objetivado diferencias entre las dos presentaciones.

En los ingresos hospitalarios por eventos cardiovasculares no se hallaron diferencias significativas entre ambas presentaciones. Este hallazgo es difícil de explicar puesto que los pacientes con presentación típica, con una edad similar a los de la presentación atípica refieren un tiempo de evolución de HTA mucho más prolongado, con cifras de PA clínica más elevadas, con niveles más elevados de aldosterona y un mayor riesgo cardiovascular. Una posible explicación puede ser la relativa juventud de

la población con hiperaldosteronismo, por lo que se necesita el diseño de un estudio longitudinal para evaluar si esta igualdad persiste con un tiempo de observación mayor.

Es interesante resaltar que el ratio en los ingresos por enfermedad cerebrovascular es 3:1 entre presentación atípica vs típica. Este resultado llama la atención puesto que los niveles de presión arterial son menores en la presentación atípica y es conocida y aceptada la existencia de una relación estrecha y directamente proporcional entre la patología cerebrovascular y los niveles de presión arterial, la explicación pueda deberse al escaso número de eventos en nuestra cohorte y ser un hallazgo debido al azar.

Respecto a la distribución del riesgo cardiovascular en la cohorte de hiperaldosteronismo primario, cuando se estudió su distribución en las dos presentaciones se observa cómo si se estratifica utilizando las cinco categorías definidas en las guías internacionales (5) no se consigue la significación estadística, aunque se aproxima. Sin embargo, cuando se realiza una distribución simplificada, valorando únicamente dos categorías: No riesgo (que agrupa la categoría de riesgo poblacional y riesgo añadido bajo) frente a Riesgo (que agrupa las categorías de riesgo añadido moderado, alto y muy alto), sí que se observa cómo existe diferencia significativa entre los subgrupos, de forma que los pacientes que se presentan de forma típica presentan un riesgo cardiovascular mayor.

Estos datos, no hacen más que enfatizar las diferencias encontradas según la presentación, puesto que los pacientes con presentación típica presentan un mayor tiempo de evolución de la HTA, un mayor nivel de presión arterial y un nivel de aldosterona circulante más elevado.

5.7 FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ASOCIADOS A LAS DOS FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

Después de los resultados obtenidos queda patente que persiste la dificultad para el diagnóstico certero de los pacientes con hiperaldosteronismo. Se intentó analizar qué factores estaban asociados a las distintas formas de presentación, para ello se realizó un análisis estadístico de las variables que habían mostrado diferencias significativas en el análisis univariante, y mediante regresión logística intentar discriminar qué factores se encontraban asociados a las distintas presentaciones clínicas.

El factor más discriminante en la población diagnosticada de hiperaldosteronismo primario con presentación típica es la demostración de niveles más elevados de aldosterona en sangre periférica. Los pacientes con niveles de aldosterona situados en el tercil superior tienen una probabilidad 4,66 mayor de tener una presentación típica.

En el resto de la población, es la existencia de presiones arteriales elevadas, tanto sistólica y sobre todo diastólica las que se asocian a la presentación típica. Así los pacientes que en la visita inicial presentan PA diastólica mayor de 84 mmHg son los que se asocian con la presentación típica.

Como discriminante para el resto de la población que no cumple las dos condiciones anteriores (niveles de aldosterona en el tercil superior y PA diastólica mayor a 84 mmHg, se debe de utilizar el tiempo de evolución de la hipertensión arterial, puesto que los pacientes que tienen un tiempo de evolución más prolongada son los que se asocian con más frecuencia a la presentación típica.

Como resumen de este estudio de factores asociados podremos decir que los pacientes que desarrollan una presentación típica son aquellos que tienen unos niveles de aldosterona séricos muy elevados, se presentan con cifras de presión arterial más elevadas y con un tiempo de evolución más prolongado. Se mantiene claro el desafío

para el diagnóstico de la presentación atípica, puesto que son estos pacientes, que no presentan el dato analítico clásico, los que son más difíciles de diagnosticar.

Además no se insistirá lo suficiente en que son precisamente a estos pacientes, más jóvenes, con un menor tiempo de evolución y con cifras de presión arterial menores, en los que si se la secreción de aldosterona se debe a patología unilateral, tras la extirpación quirúrgica, podremos esperar una curación de la HTA, y no sólo una mejora de las alteraciones bioquímicas, con un mejor control de la presión arterial y con un menor número de fármacos. Este es el conjunto de pacientes en que la actuación será más coste-efectiva.

El perfil clínico que se asocia con la presentación atípica es pues un paciente con niveles de aldosterona discretamente elevados, cuya presión arterial presenta cierta dificultad en el control y con un tiempo de evolución corto. No presentan hipokaliemia y puede ofrecer gran variedad como diagnóstico en las técnicas de imagen.

5.8 HETEROGENICIDAD DE LA ENFERMEDAD

Como confirmación de nuestra hipótesis, en la representación gráfica de nuestra población y la relación entre los niveles de aldosterona, y tiempo de evolución en las dos presentaciones observamos cómo en el modelo matemático se describen dos comportamientos distintos. En los pacientes con presentación típica, los niveles de aldosterona son elevados, y apenas se elevan con el paso del tiempo, sin embargo en los pacientes con la presentación atípica, los niveles de aldosterona parten de un nivel menor que los típicos, para progresivamente ir aumentando con los años. Parece pues, que es el nivel de aldosterona el que determina la forma de presentación, independientemente de la morfología de la lesión y de su afectación unilateral ó bilateral.

Conocer si este hallazgo se debe a una diferente dotación genética, a una transcripción modificada ó a una alteración en la fisiología de la aldosterona supera el enfoque clínico de este trabajo, pero sin duda creemos de una gran importancia la independencia de las presentaciones con el correlato morfológico, y estamos de acuerdo con la corriente de expertos que defienden que la entidad de estudio, el hiperaldosteronismo primario debe considerarse una entidad con un espectro fenotípico muy amplio, cuyos extremos se conocen discretamente mejor que los fenotipos intermedios. Así, el cuadro descrito por Conn en 1955 de una mujer con HTA, hipokaliemia y alcalosis metabólica debido a un adenoma autónomo productor de aldosterona sería uno de los extremos de este continuo y el otro lo constituiría el cuadro clínico que se ha denominado hiperaldosteronismo idiopático, cuyo correlato morfológico es la hiperplasia simple de ambas glándulas adrenales, con una respuesta parcialmente conservada del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un cuadro clínico menos severo en cuanto a elevación de presiones y prevalencia de hipokaliemia. Además los expertos conocen desde hace años que existen adenomas productores de aldosterona que responden a angiotensina, imitando al llamado hiperaldosteronismo idiopático, y a su vez, hiperplasias bilaterales que son funcionalmente autónomas, lo que explicaría el solapamiento a algunas pruebas funcionales (127).

El conocer mejor la historia natural del hiperaldosteronismo primario permitirá una clara reducción de la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes. El

hallazgo de que la relación entre el tiempo de evolución y la concentración de aldosterona tienen un comportamiento diferente según la forma de presentación, nos parece de especial importancia, puesto que enfatiza la necesidad de una actitud más activa en el estudio diagnóstico de los pacientes en los que se sospeche esta entidad, pero no solamente en aquellos que presenten los datos bioquímicos típicos, sino también en HTA refractaria, en adultos hipertensos jóvenes e HTA que curse con crisis.

CONCLUSIONES

1. El hipertenso con hiperaldosteronismo primario presenta mayor riesgo cardiovascular que los hipertensos esenciales. En los pacientes con presentación típica (hipokaliémicos) el riesgo cardiovascular es mayor.
2. La presentación como urgencias hipertensivas que encontramos en el 12,7 %, es un cuadro clínico que no se había descrito previamente asociado a hiperaldosteronismo.
3. La presentación morfológica bilateral es más frecuente que la unilateral, siendo los adenomas el 17,4%.
4. Casi el 50% de los hiperaldosteronismos son normokaliémicos.
5. La presentación clínica no diferencia ni el tipo morfológico, ni el perfil bioquímico de los pacientes.
6. El diagnóstico de hiperaldosteronismo y la instauración del tratamiento específico consigue el control óptimo de la presión arterial, y la resolución de la hipokaliemia cuando está presente.
7. El estudio de imagen debe matizarse con la determinación de aldosterona en venas adrenales antes de la decisión quirúrgica.
8. El potasio sérico se correlaciona de manera inversa con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica.
9. La aldosterona se correlaciona de manera inversa con los niveles de potasio sérico.
10. En los pacientes con presentación atípica (niveles séricos normales de potasio), los niveles de aldosterona séricos tienden a elevarse con el tiempo y en los

hipokaliémicos la aldosterona sérica presenta valores más elevados que tienden a ser estables.

11. La detección de los pacientes con hiperaldosteronismo primario con presentación atípica continúa siendo un reto diagnóstico, puesto que no existe un cuadro clínico ni bioquímico que los caracterice.
12. Nuestros resultados podrían indicar que independientemente de la alteración anatómica, en el hiperaldosteronismo primario los niveles de aldosterona sérica se van incrementando a medida que pasa el tiempo (años), hasta su estabilización en niveles muy elevados coincidiendo con la aparición de los menores valores de potasio sérico.

BIBLIOGRAFÍA

1. WB., Kannel. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. 2000, Vol. 14, págs. 83-90.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. 2000, Vol. 101, págs. 329-335.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002, Vol. 360, 1903-1913.
4. NM., Kaplan. Hipertensión clínica. . 5ª edición. Capítulo 1. p 1-16. s.l. : Ed. Lippincott Williams & Wilkins ISBN 978-84-935318-1-2, 2007.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Fi.
6. Victor RG, Kaplan NM. Chapter 40: Systemic hypertension: mechanism and diagnosis. Volume 1, pages 1027-1048. [aut. libro] Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Libby P. Braunwald's heart disease 8th edition. s.l. : Philadelphia PA, Elsevier Saunders, . ISBN: 978-1-4160-4107-8, 2008.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005, Vol. 365, págs. 217-223.
8. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, Weber MA, Alderman MH, Benetos A, Burnett J, Cohn JN, Franklin SS, Mancia G, Safar M, Zanchetti A. The first report of the Systolic and pulse pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens*. 1999, Vol. 17, págs. S3-S14.
9. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in study middle-aged women and men: The Framingham Heart. *JAMA*. 2002, Vol. 287, págs. 1003-1010.
10. J.R, Banegas Banegas. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. . *Hipertensión*. 2005, Vol. 22, págs. 323-362.
11. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, García-Robles R, Tamargo J, Rey-Calero. J. Hypertension magnitude and management in the elderly populations of Spain. *J Hypertens*. 2002, Vol. 20, págs. 2157-2164.

12. Payeras, A. Coca. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005, Vol. 22, págs. 5-14.
13. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarriá A, Ruilope LM y Investigators, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007, Vol. 49, págs. 62-68.
14. Gabriel Sánchez R, Alonso Arroyo M, Bermejo Pareja F, Muñiz García J, López Rodríguez I, Suárez Fernández C, Vega Quiroga A, grupo cooperativo de trabajo Epicardian. Proyecto EPICARDIAN. Estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles: diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 31, 1996, págs. 327-334.
15. Armario García P, Hernández del Rey R, Gasulla Roso JM, Alonso Fresneda A, Tresserras R, Pardell Alentá H. Prevalencia de hipertensión arterial en l'Hospitalet de Llobregat. Evolución de la tasa de control entre 1981 y 1987. *Med Clin*. 1990, Vol. 94, págs. 570-575.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003, Vol. 42, págs. 1206-1252.
17. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001, Vol. 103, págs. 1245-1249.
18. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J*. 1998, Vol. 19, págs. 1197-1207.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ y Group, HYVET Study. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008, Vol. 358, págs. 1887-1898.

20. F, Turnbull y Collaboration, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003, Vol. 362, págs. 1527-1535.
21. Neal B, MacMahon S, Chapman N y Collaboration, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000, Vol. 355, págs. 1955-1964.
22. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A' Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ*. 1997, Vol. 315, págs. 722-729.
23. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, Behrenbeck TR, Geraci SA. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2008, Vol. 124, págs. 6-21.
24. JW, Conn. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955, Vol. 45, págs. 3-17.
25. Martell N, Fernández- Cruz A. Alteraciones en la estereoidogénesis. [aut. libro] Dieguez C y Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Glándulas suprarrenales. s.l. : McGraw Hill Interamericana de España. ISBN: 978-84-481-6865-0, 2008.
26. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J*. 2001, Vol. 77, págs. 639-644.
27. T, Fujita. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension*. 2010, Vol. 55, págs. 813-818.
28. C, Sierra Benito. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antagonistas de la aldosterona. *Rev Clin Esp*. 2006, Vol. 206 Supl 5, págs. 7-11.
29. Adler GK, Williams GH. Aldosterone: Villain or Protector? *Hypertension*. 2007, Vol. 50, págs. 31-32.
30. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BMW, Theisen K, Christ M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, Vol. 83, págs. 3517-3522.

31. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res.* 2005, Vol. 96, págs. 643-650.
32. Sánchez Rodríguez A, López Novoa JM, Sánchez Ledesma M, Cruz González I. Papel del los antialdosterónicos en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Clin Esp.* 2006, Vol. 206 Supl 5, págs. 24-32.
33. Leopold JA, Dam A, Maron BA, Scribner AW, Liao R, Handy DE, Stanton RC, Pitt B, Loscalzo J. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med.* 2007, Vol. 13, págs. 189-197.
34. W, Young. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003; 144: 2208-2213, Vol. 144, págs. 2208-2213.
35. Bunda S, Liu P, Wang Y, Liu K, Hinek A. Aldosterone induces elastin production in cardiac fibroblasts through activation of insulin-like growth factor-I receptors in a mineralocorticoid receptor-independent manner. *Am J Pathol.* 2007, Vol. 171, págs. 809-819.
36. MJ, Young. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008, Vol. 17, págs. 174-180.
37. B, Rayner. Primary aldosteronism and aldosterone-associated hypertension. *J Clin Pathol.* 2008, Vol. 61, págs. 825-831.
38. Whaley-Connell A, Johnson MS , Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010, Vol. 52, págs. 401-409.
39. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009, Vol. 150, págs. 776-783.
40. Nietlispach F, Julius B, Schindler R, Bernheim A, Binkert C, Kiowski W, Brunner-La Rocca HP. Influence of acute and chronic mineralocorticoid excess on endothelial function in healthy men. *Hypertension.* 2007, Vol. 50, págs. 82-88.
41. Lim PO, Young WF, Donald TMM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001, Vol. 19, págs. 353-361.
42. WF, Young. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol.* 2007, Vol. 66, págs. 607-618.

43. Nyirenda MJ, Padfield PL. Aldosterone and refractory hypertension. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007, Vol. 14, págs. 213-218.
44. Rossi GP, Rossi E, Pavan E, Rosati N, Zecchel R, Semplicini A, Perazzoli F, Pessina AC. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol.* 1998, Vol. 49, págs. 713-723.
45. Funder, JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, Vol. 93, págs. 3266-3281.
46. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, Seufert J, Quinkler M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Endres S, Reincke M. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany. Results on 555 patients from the german Conn registry. *Dtsch Arztebl Int.* 2009, Vol. 106, págs. 305-311.
47. Sabio JM, Mediavilla-García JD, Jaén F, Fernández-Torres C, Aliaga L, Jiménez-Alonso J. Hiperaldosteronismo primario: análisis de una serie de 54 pacientes. *Med Clin.* 2005, Vol. 124, págs. 765-768.
48. Morillas P, Castillo J, Quiles J, Núñez D, Guillén S, Bertomeu-González V, Pomares F, Bertomeu V. Prevalencia del hiperaldosteronismo primario y afección cardíaca en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol.* 2008, Vol. 6, págs. 418-421.
49. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2008, Vol. 26, págs. 613-321.
50. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, Vol. 89, págs. 1045-1050.
51. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC,. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006, Vol. 48, págs. 2293-2300.
52. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005, Vol. 45, págs. 1243-1248.

53. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens*. 19, 2006, págs. 13-18.
54. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008, Vol. 51, págs. 1366-1371.
55. Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006, Vol. 19, págs. 909-914.
56. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, Ghiadoni L, Bernini M, Santoro G Salvetti A. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008, Vol. 26, págs. 2399-2405.
57. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F y participants, for the PAPY study. Renal damage in primary aldosteronism results of the PAPY study. *Hypertension*. 2006; 48: 232-238, Vol. 48, págs. 232-238.
58. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*. 2006, Vol. 295, págs. 2638-2645.
59. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimsky JJ. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens*. 2007, Vol. 25, págs. 1451-1457.
60. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M y Registry, Participants of the German Conn's. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, Vol. 94, págs. 1125-1130.
61. Catena C, Colussi GL, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008, Vol. 168, págs. 80-85.

62. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1083–1090, Vol. 86, págs. 1083-1090.
63. AM, McNicol. Lesions of the adrenal cortex. *Arch Pathol Lab Med.* 2008, Vol. 132, págs. 1263-1271.
64. Diaz-Cano SJ, De Miguel M, Blanes A, Galera H, Wolfe HJ. Contribution of the microvessel network to the clonal and kinetic profiles of adrenalcortical proliferative lesions. *Hum Pathol.* 2001, Vol. 32, págs. 1232-1239.
65. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, Bärlehner E, Simon D, Niederle B, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the german and austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol.* 2003, Vol. 34, págs. 180-186.
66. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. *Lancet.* 1992, Vol. 340, págs. 159-161.
67. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003, Vol. 42, págs. 161-165.
68. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002, Vol. 40, págs. 892-896.
69. Boscaro M, Ronconi V, Turchi F, Giacchetti G. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008, Vol. 15, págs. 332-338.
70. Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008, Vol. 371, págs. 1921-1926.
71. M, Stowasser. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens.* 2000, Vol. 18, págs. 363-366.
72. Stowasser M Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev.* 2010, Vol. 31, págs. 39-56.

73. NM, Kaplan. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet*. 2001, Vol. 357, págs. 953-954.
74. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc*. 2001, Vol. 76, págs. 877-882.
75. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002, Vol. 40, págs. 897-902.
76. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005, Vol. 51, págs. 386-394.
77. Gallay BJ, Ahmad S, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*. 2001, Vol. 37, págs. 699-705.
78. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, Mechelhoff D, Tauber R, Diederich S. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem*. 2004, Vol. 50, págs. 1650-1655.
79. Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Patalano A, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, for Primary Aldosteronism in the Prevalenc. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2010, Vol. 55, págs. 83-89.
80. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, Vol. 85, págs. 1863-1867.
81. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2004, Vol. 22, págs. 377-381.
82. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic

- testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. Clin Chem. 2006, Vol. 52, págs. 1749-1755.
83. Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A, Schweighofer N, Portugaller HR, Sourij H, Dobnig H, Meinitzer A, Pieber TR. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. BMC Endocr Disord. 2009, Vol. 9, pág. 11.
84. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rüdiger F, Nickel C, Beuschlein F, Reincke M. Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. Eur J Endocrinol. 2006, Vol. 154, págs. 865-873.
85. Juutilainen AM, Voutilainen ET, Mykkänen L, Niskanen L. Plasma aldosterone to renin ratio predicts treatment response in primary aldosteronism: is volume loading needed? Blood Press. 2005, Vol. 14, págs. 245-250.
86. Plouin PF, Amar L. Electronic letters to Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab . 2008.
87. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F, for the PAPY Study Investigat. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens. 2007, Vol. 25, págs. 1433-1442.
88. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002, Vol. 31, págs. 619-632.
89. Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. Hypertension. 1984, Vol. 6, págs. 717-723.
90. Tsai IC, Chen MC, Lee WL, Lin PC, Tsai IT, Liao WC, Chen CC. Comprehensive evaluation of patients with suspected renal hypertension using MDCT: from protocol to interpretation. AJR Am J Roentgenol. 2009, Vol. 192, págs. W245-254.

91. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoué F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J hypertens*. 2008, Vol. 26, págs. 1816-1823.
92. Kempers MJ, Lenders JWM, van Outheusden L, der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus RMM, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009, Vol. 151, págs. 329-337.
93. Solar M, Ceral J, Krajina A, Ballon M, Malirova E, Brodak M, Cap J. Adrenal venous sampling: where is the aldosterone disappearing to? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010, Vol. 33, págs. 760-765.
94. Ceral J, Solar M, Krajina A, Ballon M, Suba P, Cap J. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: a low dilution of adrenal venous blood is crucial for a correct interpretation of the results. *Eur J Endocrinol*. 2010, Vol. 162, págs. 101-107.
95. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol*. 2009, Vol. 70, págs. 14-17.
96. Seccia TM, Miotto D, De Toni R, Pitter G, Mantero F, Pessina AC, Rossi GP. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism comparison of 3 different protocols. *Hypertension*. 2009, Vol. 53, págs. 761-766.
97. Kline GK, Harvey A, Jones C, Hill MH, So B, Scott-Douglas N, Pasiaka JL. Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. *Int Urol Nephrol*. 2008, Vol. 40, págs. 1035-1043.
98. Catena C, Colussi GL, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007, Vol. 50, págs. 911-918.
99. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED, Sos TA, Atlas SA, Muller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med*. 1994, Vol. 121, págs. 877-885.
100. Chiou TT, Chiang P, Fuh M, Liu R, Lee W, Ng H, Tsai Y, Chuang F, Huang C, Lee C. Factors determining cardiovascular and renal outcomes after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Exp Med*. 2009, Vol. 218, págs. 17-24.

101. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C and van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001, Vol. 135, págs. 258-261.
102. Lumachi F, Ermani M, Basso SMM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg.* 2005, Vol. 71, págs. 864-869.
103. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley R. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg.* 1996, Vol. 131, págs. 646-650.
104. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol.* 2003, Vol. 29, págs. 467-474.
105. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J. Surg.* 2005, Vol. 29, págs. 155–159.
106. Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010, Vol. 5, pág. 9.
107. Lastra G, Whaley-Connell A, Manrique C, Habibi J, Gutweiler AA, Appesh L, Hayden MR, Wei Y, Ferrario C, Sowers JR. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008, Vol. 295, págs. E110-116.
108. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens.* 2009, Vol. 27, págs. 680-691.
109. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros M. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system. *J Hypertens.* 2010, Vol. 28, págs. 2329-2335.
110. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M y Investigators, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003, Vol. 348, págs. 1309-1321.

111. Beland MD, Mayo-Smith WW. Ablation of adrenal neoplasms. *Abdom Imaging*. 2009, Vol. 34, págs. 588-592.
112. Arima K, Yamakado K, Suzuki R, Matsuura H, Nakatsuka A, Takeda K, Sugimura Y. Image-guided radiofrequency ablation for adrenocortical adenoma with Cushing syndrome: outcomes after mean follow-up of 33 months. *Urology*. 2007, Vol. 70, págs. 407-411.
113. Sudheendra D, Wood BJ. Appropriate premedication risk reduction during adrenal ablation. Letter to editor. *J Vasc Interv Radiol*. 2006, Vol. 17, págs. 1367-1368.
114. Martell N, Álvarez-Álvarez B, Fernández-Cruz A. Influence of metabolic syndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-ESC guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010, Vol. 4, págs. 97-103.
115. Expert Panel on Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001, Vol. 285, págs. 2486-2497.
116. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P y Classification, Expert Committee on the Diagnosis and. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003, Vol. 26, págs. 3160-3167.
117. Vlcek M, Bur A, Woisetschläger C, Herkner H, Laggner AN, Hirschl MM. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2008, Vol. 26, págs. 657-662.
118. Labinson PT, White WB, Tandler BE, Mansoorbpg GA. Primary hyperaldosteronism associated with hypertensive emergencies. *Am J Hypertens*. 2006, Vol. 19, págs. 623-627.
119. Scheuner MT, Setodji CM, Pankow JS, Blumenthal RS, Keeler E. General Cardiovascular Risk Profile identifies advanced coronary artery calcium and is improved by family history: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010, Vol. 3, págs. 97-105.
120. Newton-Cheh C, Guo C, Gona P, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Musone SL, Camargo AL, Drake JA, Levy D, Hirschhorn JN, Vasan

- RS. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension*. 2007, Vol. 49, págs. 846-856.
121. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S y Registry, Participants of German Conn's. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, Vol. 94, págs. 869-875.
122. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, Vol. 94, págs. 1191-1197.
123. UM, Kabadi. Renal calculi in primary hyperaldosteronism. *Postgrad Med J*. 1995, Vol. 71, págs. 561-562.
124. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis*. 2004, Vol. 44, págs. e7-12.
125. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, Ozawa Y, Kato E. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1978, Vol. 26, págs. 241-247.
126. Stowasser M, Gordon RD. Monogenic mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, Vol. 20, págs. 401-420.
127. Rossi GP, Gregorian M, Chisura-Corona M. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 1995, Vol. 123, págs. 73-74.
128. Rossi GP, Pessina AC. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2009, Vol. 27, págs. 656-659.